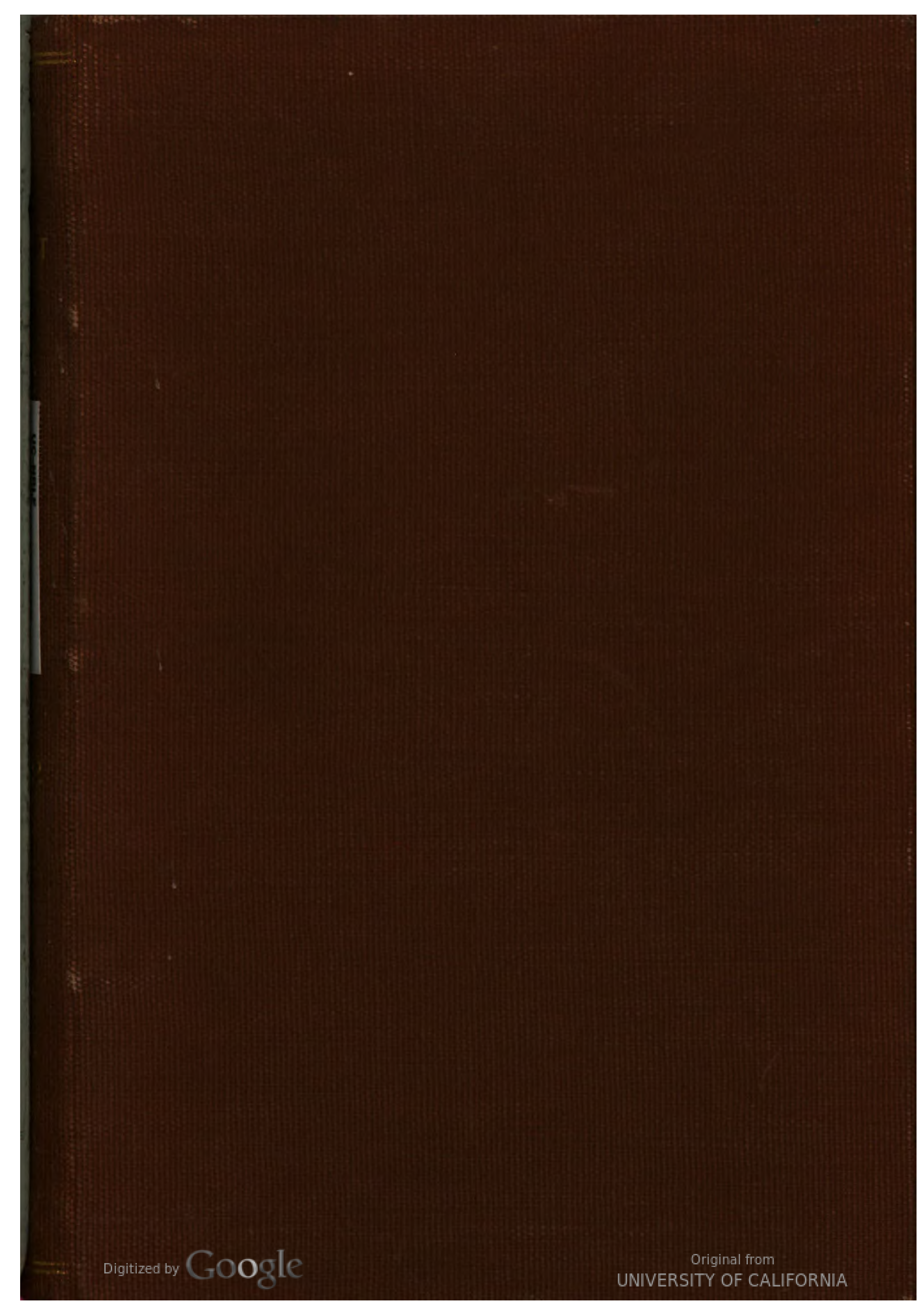
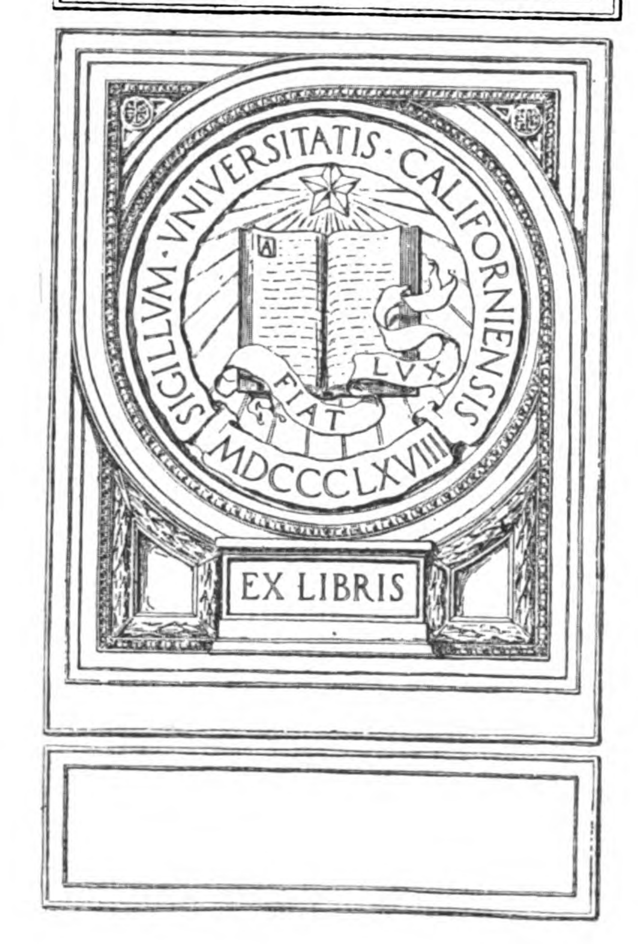
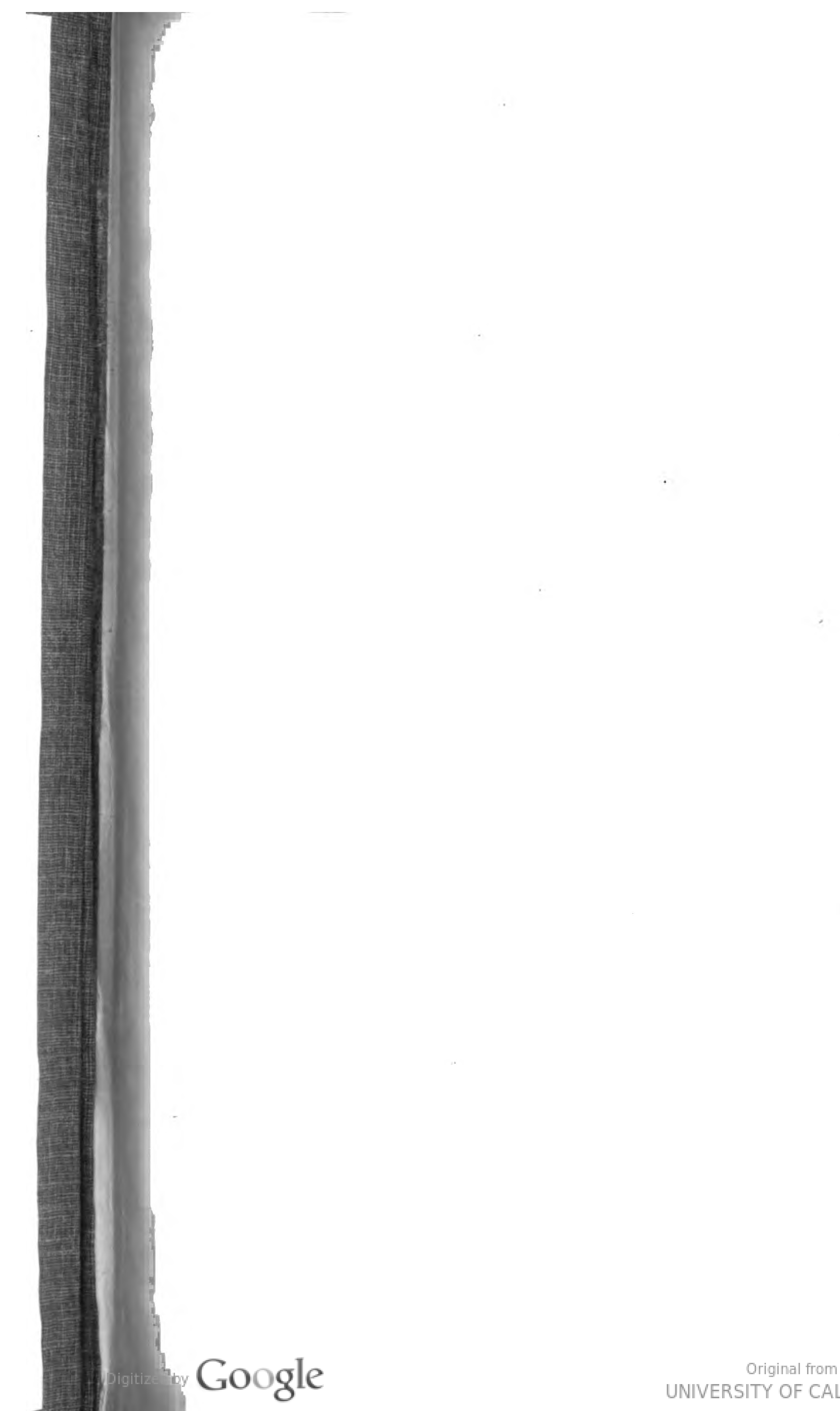



SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS





ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

W. HIS BERLIN — **F. KRAUS** BERLIN — **A. GOLDSCHEIDER** BERLIN — **G. KLEMPERER** BERLIN

W. VON LEUBE STUTTGART — **B. NAUNYN** BADEN-BADEN — **A. VON STRÜMPELL** LEIPZIG — **A. SCHITTENHELM** KIEL

R. STÆHELIN BASEL — **C. VON NOORDEN** FRANKFURT A. M. — **N. ORTNER** WIEN

REDIGIERT VON

W. HIS

VIERUNDNEUNZIGSTER BAND

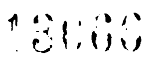
MIT 97 ABBILDUNGEN IM TEXT



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.







(Aus der I. Med. Universitätsklinik Berlin [Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. His].)

Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der Gicht.

II. Mitteilung.

Von
Prof. Dr. **Gudzent** und Dr. **Keeser.**

(Eingegangen am 1. Dezember 1921.)

In unserer I. Mitteilung (in Gemeinschaft mit Dr. Wille) hatten wir unter anderem gezeigt, daß bei der Gicht die Harnsäure im Gewebe in hohem Maße festhaftet, und diesen Zustand als Uratohistechie bezeichnet. Es erschien uns nun zunächst besonders wichtig, quantitative Daten über die Harnsäure und ihre Vorstufen im Gewebe des Menschen unter normalen und pathologischen Bedingungen zu gewinnen. Ohne diese Kenntnisse dürften alle Versuche, die die Verteilung der Harnsäure im Gewebe und die Erörterung über die besonderen Gewebsaffinitäten zum Gegenstand haben, auf sehr schwankendem Boden stehen.

Wir sind zur Harnsäurebestimmung, wobei wir, gewissermaßen als Kontrolle, den Rest-N mitbestimmten, in folgender Weise vorgegangen:

10 g des zu untersuchenden Organs wurden von dem etwa anhaftenden Bindegewebe befreit, mit der doppelten Menge gereinigten und geglühten Seesandes, der sich bei wiederholten Kontrollanalysen als N-frei erwies, versetzt und in einer Reibschale zu einer feinen gleichmäßigen Paste verrieben, dann 30 ccm einer 1,55 proz. Uranylacetatlösung zugesetzt und eine Viertelstunde lang weiter verrieben. Nachdem darauf dieser Gewebsbrei 6—8 Stunden auf Eis zur Erzielung eines klaren Filtrats stehen gelassen worden war, wurde der Gewebssaft unter gutem Nachspülen mit Aq. dest. abgenutscht, das Filtrat, das bei Zusatz von Sulfosalicylsäure und Uranylacetatlösung keine Trübung mehr ergab, auf 100 ccm aufgefüllt und hiervon 50 ccm zur Harnsäure-, 50 ccm zur Rest-N-Bestimmung verwandt.

Die Ausarbeitung einer geeigneten Methode bot einige Schwierigkeiten; es ergaben sich folgende Aufgaben:

1. Beschaffung der Organe und Gewebsteile und ihre geeignete Vorbereitung.

2. Quantitative Gewinnung des Gewebssaftes;



3. Auffindung einer geeigneten Eiweißfällungsmethode und quantitative Bestimmung der Harnsäure und ihrer Vorstufen.

Zu 1. In erster Linie kommen Leichenorgane in Betracht. Es wurde versucht, sie so schnell als möglich nach dem Tode zu erhalten; meistens erfolgte ihre Verarbeitung 12—24 Stunden nach dem Exitus. Vergleichsversuche haben es übrigens wahrscheinlich gemacht, daß die Harnsäurewerte der Gewebe innerhalb dieser Zeit (mit Ausnahme des Pankreas) keine wesentliche Änderung erfahren. Zu prüfen war, wieweit der an sich geringe Blutgehalt der Organe die Resultate beeinflußt. Schon Becher[1]) hat diese Frage bei der Bestimmung des Rest-N im Gewebe geprüft und gefunden, daß der Blutgehalt zu gering ist, um das Ergebnis in nennenswerter Weise zu beeinflussen. Einige Vergleichsversuche haben diese Befunde bestätigt.

Naturgemäß erstrebten wir auch die Untersuchung von Gewebsteilen und Organen Lebender, wie sie bei chirurgischen Eingriffen gewonnen werden konnten. Ihre Verarbeitung erfolgte sofort nach der Entnahme. Zwar war die Zahl der erhaltenen Gewebsteile nicht groß, doch machte die Untersuchung es sehr wahrscheinlich, daß die Harnsäurewerte von jenen der Leichenorgane nicht wesentlich abweichen.

Die Gewinnung von Tier- und Vogelorganen bot keine nennenswerte Schwierigkeit.

Zu 2. Es handelte sich darum, den Gewebssaft aus verhältnismäßig geringen Materialmengen quantitativ zu gewinnen. Infolgedessen kamen die Preß- und ähnliche Methoden nicht in Frage. Durch Verreiben mit ausgeglühtem, N-freiem Seesand und Nachspülen über der Nutsche kamen wir zu zufriedenstellenden Resultaten, wie Doppelbestimmungen und Kontrollversuche uns belehrten, die in der Weise angestellt wurden, daß wir in Parallelversuchen Harnsäure in bekannter Menge zusetzten.

Zu 3. Eiweißfällungsmethoden sind zwar in genügender Menge bekannt; für unsere besondere Aufgabe mußten aber folgende Bedingungen erfüllt sein:

1. Das Fällungsmittel durfte die folgenden Bestimmungen der Harnsäure und ihrer Vorstufen nicht stören.

2. Es mußte geprüft werden, wieweit die verwandten Fällungsmittel die Vorstufen der Harnsäure, die Nucleoside und Nucleotide, beeinflussen.

Die Lösung dieser Aufgabe wurde uns durch die inzwischen erschienene Arbeit von Thannhauser[2]), der im Blut und Eiter die freien und die gebundenen Purine bestimmt hat, erleichtert. Er fällt das Bluteiweiß zur Bestimmung der freien Purine mit Uranylacetat, zur Bestimmung der gebundenen Purine mit Sulfosalicylsäure.

Wir haben diese Methoden für das Gewebe entsprechend modifiziert. In dem nach Uranylacetatfällung gewonnenen eiweißfreien Filtrat



befinden sich neben der Harnsäure die freien Purine und, worauf Thannhauser hinweist, die Nucleoside.

Zur Bestimmung der Harnsäure wählten wir die colorimetrische Phosphorwolframsäuremethode nach Folin-Denis mit der Maase-Zondekschen Modifikation. In Übereinstimmung mit Thannhauser konnten auch wir uns davon überzeugen, daß Guanin, Adenin, Xanthin wie auch die Nucleoside nur ganz geringe Blaufärbung ergeben. Nachprüfungen im hiesigen Physiologischen Institut haben gezeigt, daß auch andere in Frage kommende Substanzen wie Glykogen, Kreatin, Kreatinin und andere auf das Resultat keinen beachtenswerten Einfluß haben. Mandel[3]), der eine Reihe mikrochemischer Methoden durchgearbeitet hat, bezeichnet ebenfalls die Phosphorwolframsäure-colorimetrie für Mikrobestimmungen als die beste Methode. Da es uns zudem darauf ankam, nicht so sehr absolut genaue als relativ vergleichbare Werte zu gewinnen, glaubten wir diese Methode verwenden zu dürfen. In neueren Versuchen wird aber die Methode von uns erneut geprüft mit Hinweis auf den Einwand, daß im Gewebe doch noch unbekannte Substanzen vorkommen könnten, die vielleicht Phosphorwolframsäure reduzieren. Unsere Resultate werden demnächst veröffentlicht.

Die Bestimmung der Vorstufen der Harnsäure bot größere Schwierigkeiten, die zum Teil bis jetzt nicht überwunden werden konnten.

Wie Thannhauser gezeigt hat, bleiben bei der Eiweißfällung mit Sulfosalicylsäure im Blutserum die gesamten Purine — Harnsäure + freie Purine + Nucleoside + Nucleotide — in Lösung. Man kann diese als Gesamtpurine nach der Krüger-Schmidtschen Methode bestimmen. Während wir nun im Blut zu Resultaten kamen, die mit den Thannhauserschen übereinstimmten, differierten unsere Zahlen im Gewebsfiltrat so sehr, daß wir zunächst hier von einer Wiedergabe absehen.

Fällt man das durch Sulfosalicylsäure enteiweißte Gewebsfiltrat mit Uranylacetat, so erhält man einen deutlichen Niederschlag. In dem nun zu erhaltenden Filtrat müssen Harnsäure + freie Purine + Nucleoside enthalten sein, da die Nucleotide nach Thannhauser durch Uranylacetat gefällt werden. Ob aber hierbei nicht auch ein Teil der Nucleoside mitgefällt wird, ist nicht sicher auszuschließen. In Vergleichs- und Doppelbestimmungen haben wir aber doch immer so gut übereinstimmende Werte erhalten, daß wir glauben, die so gewonnenen Zahlen mitteilen zu können. Um aber über die Art der bestimmten Purine nichts zu präjudizieren, haben wir die Resultate als „Uranylacetatwerte“ bezeichnet.

In der ersten Tabelle geben wir zunächst eine Übersicht über die Harnsäure- und Reststickstoffwerte bei Leichenorganen (mit Ausschluß von Gicht), und zwar geordnet nach dem Alter.



Untersuchungen an mensch-

Sämtliche Werte sind in mg angegeben

	Muskel		Leber		Niere		Milz		Gehirn	
	U	Rest-N	U	Rest-N	U	Rest-N	U	Rest-N	U	Rest-N
10 bis 20 Jahre										
Fall 1	2,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Fall 2	3,5	—	10,5	—	—	—	—	—	—	—
Fall 3	2,0	294,0	8,4	196,0	4,6	224,7	7,8	212,4	4,9	182,0
20 bis 40 Jahre										
Fall 1	—	—	9,8	377,2	6,0	377,2	14,0	344,4	5,4	215,6
Fall 2	—	—	16,4	302,4	8,0	204,5	11,4	296,8	—	—
Fall 3	4,2	302,4	22,8	319,2	8,0	201,6	—	—	—	—
Fall 4	3,5	266,0	7,5	207,2	4,0	296,8	—	—	5,6	168,0
40 bis 50 Jahre										
Fall 1	3,5	221,2	12,3	193,4	—	—	—	—	11,4	218,4
Fall 2	—	—	12,5	204,5	—	—	—	—	—	—
Fall 3	2,8	266,0	7,5	260,4	7,0	250,4	11,8	274,4	—	—
Fall 4	—	—	9,0	333,2	7,8	265,3	—	—	7,0	226,8
Fall 5	4,0	281,8	8,0	313,6	—	—	—	—	—	—
50 bis 60 Jahre										
Fall 1	6,4	599,2	14,0	485,7	—	—	24,8	498,4	9,0	238,8
Fall 2	—	—	12,2	294,0	—	—	12,2	260,4	—	—
Fall 3	3,1	142,8	10,8	308,0	7,5	273,0	9,8	329,0	12,0	204,4
Fall 4	3,6	395,6	—	—	—	—	—	—	—	—
Fall 5	2,4	330,4	9,3	280,0	—	—	7,8	285,6	—	—

Hiernach ist das Fettgewebe fast frei von Harnsäure, dann folgen Schilddrüse, Muskel und Lunge, dann Hoden und Galle, dann Niere und Gehirn, schließlich Leber, Milz und Pankreas als die harnsäurereichsten Organe.

Betrachten wir nun kritisch die Zahlen der ersten Tabelle hinsichtlich des Alters der Organe, so ist eine Differenz, welche etwa charakteristisch für einen gewissen Lebensabschnitt wäre, nicht erkennbar. Bei den Einzelorganen tritt nun zunächst die auffällige Tatsache in Erscheinung, daß jenes Organ, welches die Hauptmasse des Körpers darstellt, der Muskel, ähnliche Werte aufweist wie das Blut und wie fast ausnahmslos die Transsudate, Exudate, Ergüsse. Mit Ausnahme von 2 Fällen, einem



lichen Leichenorganen.

und auf 100 g Gewebe berechnet,

Pankreas		Thyreoidea		Lunge		Galle		Hoden		Fettgewebe	
U	Rest-N	U	Rest-N	U	Rest-N	U	Rest-N	U	Rest-N	U	Rest-N
16.4	561,8										
6.7	313,6	2,4	156,8								
12.4	408,8	2,6	240,8	4,0	294,0						
		2,3	195,8			6 3	201,0			0,0	100,8
		2,5	208,6								
				3.5	162,4						
12.5	411,16										
						2,5	184,8				
						8,8	203,0	5.4	252,0	1,4	179,6
14.3	472,3					5,8	192,4	5,7	263,0		
12.5	430.4							5.4	234,2		

Hirnabsceß und einem Blasenkrebs, schwanken die Werte zwischen 2.4 und 3,6 mg. Bei den beiden Ausnahmefällen, wo wir 4,2 und 6,4 mg finden, sind auch bei den anderen Organen die Werte erheblich höher und gehen genau mit den ebenfalls erhöhten Rest N-Werten. Es handelt sich hier offenbar um eine allgemeine Zurückhaltung mehrerer Komponenten des abiureten N. Für die Gewinnung von Normalien müssen also diese Fälle ausscheiden.

Bei den drüsigen Organen sehen wir erhebliche Differenzen. Während die Werte für die Thyreoidea etwas kleiner als die im Muskel sind, erreichen sie eine außerordentliche Höhe beim Pankreas. Da hier auch die Rest-N-Werte eine abnorme Höhe gaben, ist vielleicht eine Autolyse



dieses zur schnellen Selbstzersetzung neigenden Organs nicht auszuschließen. Sehr hoch ist die Konzentration der Harnsäure bei Leber und Milz, diesen für den Purinstoffwechsel offenbar wichtigsten Organen. Es läßt sich schon aus theoretischen Erwägungen erwarten, daß die Werte bei den Einzelfällen erhebliche Schwankungen zeigen werden, was die gefundenen Zahlen in der Tat erweisen.

Der Wert für die Niere setzt sich aus 2 Komponenten zusammen, aus der im Gewebe vorhandenen und aus der in die Harnkanälchen sezernierten Harnsäure. Da der letztere Anteil nicht sicher zu bestimmen ist, bleiben die angegebenen Zahlen problematisch; es läßt sich aber immerhin sagen, daß sie relativ nicht groß sind.

Durch Zufall kamen wir in den Besitz einiger Organe eines fünf Monate alten Fötus. Die Werte sind durchweg höher als die vorigen, bewegen sich aber doch in der gleichen Größenordnung.

Blut- und Gewebsuntersuchungen bei einem 5 Monate alten Fötus.
Die Werte sind in mg angegeben und auf 100 g Gewebe berechnet.

Blut	Muskel		Leber		Milz	Niere		Gehirn	
U	U	Rest-N	U	Rest-N	U	U	Rest-N	U	Rest-N
1,7	5,0	175,0	18,8	173,6	22,4	8,8	168,0	18,0	175,0

Eine auffällige Verschiebung der Werte bei irgendeiner der bisher untersuchten Krankheiten tritt nicht hervor. Es handelt sich um Carcinom in den Fällen 2 (10—20 Jahre), 1, 4, 5 (20—40 Jahre), sowie 2, 4 (50—60 Jahre); Hirntumor in Fall 2 (40—50 Jahre); Uterusmyom in Fall 3 (40—50 Jahre); Abdominaltumor in Fall 3 (50—60 Jahre): Sepsis in Fall 1 (10—20 Jahre); Meningitis in Fall 2 (10—20 Jahre); Darm- resp. Lungentbc. in Fall 3 (10—20 Jahre) resp. 1 (20—40 Jahre; Hirnabsceß in Fall 3 (20—40 Jahre); Mitralstenose in Fall 1 (40—50 Jahre): aleukämische lymphatische Leukämie in Fall 5 (50—60 Jahre). Wir bemerken aber ausdrücklich, daß gerade nach dieser Richtung hin unsere Untersuchungen weitgehendster Ergänzung bedürfen. Wir denken dabei an Nierenkrankheiten, Stoffwechselkrankheiten und andere.

Zu unserer besonderen Betrübnis kamen wir trotz großer Bemühungen auch nicht in den Besitz von Leichenorganen an Gicht leidender Patienten.

Um zu prüfen, ob die in den Leichenorganen gefundenen Harnsäurewerte von den wahren Werten im lebenden Organismus erheblich abweichen, stellten wir einige Untersuchungen an uns von Chirurgen überlassenen Gewebsteilen an, die sofort nach der Operation verarbeitet wurden.

In folgender Tabelle geben wir die gefundenen Zahlen wieder:



Kontrolluntersuchungen an überlebenden menschlichen Organen.

Die Werte sind in mg angegeben und auf 100 g Gewebe berechnet.

	Muskel		Thyreoidea		Milz		
	U	Rest-N	U	Rest-N	U	Rest-N	
Fall 1	3,5	270,0	—	—	—	—	Uteruscarcinom. 54 Jahre alt
Fall 2	2,2	234,8	—	—	—	—	Uterusmyom. 31 „ „
Fall 3	—	—	2,3	—	—	—	Struma vascul. 35 „ „
Fall 4	—	—	2,5	—	—	—	Basedow. 40 „ „
Fall 5	—	—	2,3	—	—	—	Struma parench. 37 „ „
Fall 6	—	—	—	—	14,5	548,8	Perniziöse Anäm. 48 „ „
Fall 7	—	—	—	—	13,2	148,6	„ „ 43 „ „

Wie man sieht, stehen die Zahlen in guter Übereinstimmung mit denen der Leichenorgane. Einige Male haben wir auch das Leichenblut auf den Harnsäuregehalt untersucht. Wir fanden Werte zwischen 2,0 und 3,4 mg, die ebenfalls in guter Übereinstimmuug mit den am Lebenden gefundenen Zahlen stehen. Ganz abgesehen davon, daß diese Befunde uns gestatten, die bei Leichenorganen gefundenen Werte für die Verhältnisse im lebenden Organismus zugrunde zu legen, sind sie auch eine weitgehende Stütze für die Anschauung, daß die Harnsäure im Körper eine weitere Zerstörung nicht erfährt.

Wir sind uns darüber klar, daß unsere Befunde nach vieler Richtung hin Ergänzungen bedürfen, aber wir wollten, da wir vollkommen Neuland vor uns hatten, zunächst einen Weg bahnen, auf dem zur weiteren Erforschung dieses Gebietes nunmehr leichter fortgeschritten werden kann.

Demselben Zweck sollen auch Untersuchungen dienen, die wir mit den gleichen Methoden zunächst an Vögeln angestellt haben.

Der Organismus der Vögel unterscheidet sich hinsichtlich seines Purinstoffwechsels wesentlich von dem des Menschen. Während beim Menschen nur die Purine zur Harnsäurebildung herangezogen werden, die dann als Stoffwechselendprodukt im Harn erscheint, wird auch dasjenige stickstoffhaltige Material, das beim Säugetier zur Harnstoffbildung führt, zur Harnsäure umgebaut und durch die Niere in die Kloake ausgeschieden. Wir bringen zunächst die gefundenen Blutwerte:

Taube 1	4,1 mg	haben bis zur Abschlachtung gefressen
Taube 2	4,7 mg	
Taube 3	3,5 mg	haben 1 Tag gehungert
Taube 4	3,3 mg	
Taube 5	2,6 mg	haben 2 Tage gehungert
Taube 6	2,8 mg	



Huhn 1	0,6 mg	Abschlachtung nach 44stündigem Hungern.
Huhn 2	2,8 mg	Normaltier.
Huhn 3	8,5 mg	Abschlachtung in voller Verdauung.
Huhn 4	12,3 mg	Abschlachtung 48 Stunden nach Injektion von 0,06 g Kaliumchromat.
Huhn 5	8,8 mg	Abschlachtung nach 3maliger Injektion von je 0,02 g Kaliumchromat innerhalb 33 Tagen.

Wenn beim Menschen die Zuführung purinhaltigen Materials zur Erhöhung der Blutharnsäure führt, so mußten sich um so mehr beim Vogelorganismus Differenzen zwischen Hunger- und Sättigungszustand ergeben. Wir sehen aus der Tabelle, wie die Harnsäurewerte mit der Zunahme der Hungerzeit abnehmen. In voller Verdauung finden wir einen Wert von 8,5 mg und nach 44stündigem Hungern nur noch 0,6 mg. Überraschend ist, daß im großen und ganzen die Blutharnsäurewerte sich in der gleichen Größenordnung wie beim Menschen bewegen.

Weiterhin prüften wir die quantitativen Verhältnisse der Harnsäure in einzelnen Organen und nutzten hierbei die uns gegebene Möglichkeit aus, verschiedene Versuchsbedingungen zu schaffen. Ein Tier (Normaltier) wurde nach mäßiger Ernährung, eins in voller Verdauung, eins nach 44stündigem Hungern abgeschlachtet. Bei einem weiteren Tier unterbanden wir nach der Zaleskyschen Methode die Ureteren, um eine plötzliche Stauung herbeizuführen, und bei 2 anderen Tieren führten wir Nierenschädigung durch Injektion von Kal. chrom. herbei, wobei das eine Tier eine nach 48 Stunden tödliche Dosis erhielt, das andere so langsam vergiftet wurde, daß es erst nach etwa 4 Wochen einging. Wir verweisen auf die hierunter stehende Tabelle.

Organuntersuchungen bei Hühnern.
Die Werte sind in mg angegeben und auf 100 g Gewebe berechnet.

	Blut	Muskel		Leber		Niere		Milz	Herz	Getötet
	U	U	Rest-N	U	Rest-N	U	Rest-N	U	U	
Huhn 1	0,6	2,4	490,0	14,0	187,6	24,0	162,0	24,8	3,6	nach 44st. Hungern
Huhn 2	2,8	3,0	658,0	11,0	274,0	31,0	392,0	20,0	9,0	Normaltier
Huhn 3	8,5	4,0	616,0	12,0	193,2	31,3	261,3	21,3	6,0	in voller Verdauung
Huhn 4	12,3	5,3	722,0	13,5	397,6	23,0	233,3	29,8	17,3	48 Stunden nach Injektion von 0,06 g Kaliumchromat
Huhn 5	—	7,0	862,0	11,8	366,8	25,3	261,3	28,6	7,8	36 Stunden nach doppelseitiger Ureterenunterbindung gestorben
Huhn 6	8,8	7,8	352,8	8,2	109,2	9,2	189,0	20,0	7,2	nach 33tägiger langsamer Vergiftung mit Kaliumchromat. Hochgrad. Tbk.



Beim Normaltier stimmt der Muskelwert mit dem beim Menschen gefundenen überein. In gleicher Größenordnung liegt auch der Leberwert. Dagegen zeigt die Milz eine wesentlich höhere Konzentration, und die allerhöchste Konzentration finden wir in der Niere. Doch bleibt der Nierenwert aus den schon früher angegebenen Gründen problematisch. Mit der zunehmenden Stauung vor der Niere, die sich sichtbar macht durch die Zunahme der Bluthamsäure und Erhöhung des Rest-N, steigen auch die Harnsäurewerte in der Muskulatur, während sie in Leber, Milz und Niere keine auffällige Veränderung erfahren.

Diese Beobachtung kann für die Beurteilung von mancherlei Vorgängen im menschlichen Organismus von Bedeutung werden.

Versuche am Hund und am Kaninchen, die bekanntlich die Harnsäure zu Allantoin umbauen und dieses als Endprodukt ausscheiden, sind noch nicht zum Abschluß gekommen.

Weiter haben wir versucht, die Vorstufen der Harnsäure im Gewebe menschlicher Organe und im Vogelkörper zu erfassen in der Hoffnung, Daten für eine vertiefte Einsicht in den intermediären Purinstoffwechsel zu bekommen.

Wir gingen in folgender Weise vor: Ein bestimmtes Quantum des zu untersuchenden Organs wurde genau wie bei der Harnsäurebestimmung mit der doppelten Menge gereinigten Seesandes verrieben, quantitativ mit Aq. dest. in eine Porzellanschale gespült und mit etwa 150 ccm Aq. dest. unter stetem Rühren zum Kochen erhitzt. Darauf wurden etwa 20 ccm einer 20 proz. Sulfosalicylsäurelösung zugesetzt. Nach vollständigem Abkühlen im Eisschrank wurde abgenutscht unter sorgfältigem Nachspülen mit Aq. dest. und das Filtrat, das auf 200 ccm aufgefüllt wurde, — nach Prüfung, ob bei Zusatz von Sulfosalicylsäure noch eine Trübung entsteht, — in 2 Portionen je zur Hälfte geteilt.

Von diesen wurde die eine Hälfte gleich nach Krüger-Schmidt im Mikrokjeldahl verarbeitet, die zweite Hälfte wurde zum Kochen erhitzt, mit 1,55% Uranylacetatlösung versetzt, wobei eine starke Fällung entsteht, und filtriert. Das Filtrat wurde im Mikrokjeldahl nach Krüger-Schmidt verarbeitet.

Gleichzeitig wurde in dem zu untersuchenden Organ nach der früher geschilderten Methode der U- und N-Gehalt bestimmt.

Aus den bereits eingangs diskutierten Gründen geben wir hier nur die Werte, welche wir nach der Uranylacetatfällung erhielten, und die wir als Uranylacetatwerte bezeichnen, wieder.

Die Werte liegen, wie zu erwarten, erheblich höher als die Harnsäurewerte. Sie müssen selbstverständlich differieren, da ja der Tod bei den Einzelindividuen den Stillstand der intermediären Umsetzung unter den verschiedensten Bedingungen hervorgerufen hat. Wieweit dieser Prozeß nach dem Tode noch weitergelaufen ist, läßt sich ebenfalls

Befunde an menschlichen Organen.
Die Werte sind in mg angegeben und auf 100 g Gewebe berechnet.

	Muskel			Leber			Gehirn			Milz			
	U	Uranylacetatwert	R.-N	U	Uranylacetatwert	R.-N	U	Uranylacetatwert	R.-N	U	Uranylacetatwert	R.-N	
A. Leichenorgane													
Fall 1	4,2	13,94	—	15,7	20,05	—	4,6	19,26	—	20,0	79,96	—	Sepsis.
Fall 2	2,0	21,95	—	14,5	11,1	—	—	—	—	—	—	—	Uteruscarcinom
Fall 3	2,5	18,62	—	12,6	35,28	—	—	—	—	—	—	—	Lungentuberkulose
B. Überlebende Organe													
Fall 1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	14,5	145,9	548,8	perniziöse Anämie
Fall 2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13,2	82,0	148,0	perniziöse Anämie
Fall 3	5,0	8,05	175,0	18,8	35,0	173,6	18,0	14,4	175,0	—	—	—	5 monatiger Fötus

nicht sagen. Die Zahlen können also nur orientierende Bedeutung haben. Die an 2 exstirpierten Milzen gewonnenen Werte fallen übrigens mit der Größenordnung der Leichenorganwerte zusammen.

In der letzten Tabelle sind unsere Ergebnisse aus den Huhnversuchen zusammengefaßt. Sie sind wie bei den Harnsäureversuchen angeordnet nach den von uns gewählten Versuchsbedingungen: Hunger, normale Ernährung, volle Verdauung, Ureterenunterbindung, Nierenschädigung durch Kaliumchromatininjektionen.

Wie sehen verhältnismäßig niedrige Blutwerte, am niedrigsten im Hunger, am höchsten bei der Stauung und durchaus parallel gehend mit den Blutharnsäurewerten. Das gleiche gilt auch von den Muskelwerten. Bei der Leber und Niere liegen die Werte ganz erheblich höher, lassen aber einen Zusammenhang mit den von uns gewählten Versuchsbedingungen nicht erkennen.

Die Werte sind in mg angegeben und auf 100 g Gewebe berechnet.

	Blut		Muskel			Leber			Niere			
	U	Uranylacetatwert	U	Uranylacetatwert	R.-N.	U	Uranylacetatwert	R.-N.	U	Uranylacetatwert	R.-N.	Getötet
I.	0,6	0,7	2,4	8,48	490,0	14,0	97,0	187,6	24,0	73,5	162,0	nach 44 stünd. Hungern
II.	2,8	2,1	3,0	9,94	658,0	11,0	54,18	274,0	31,0	108,5	392,0	Normaltier
III.	8,5	3,25	4,0	21,8	616,0	12,0	77,4	193,2	31,3	77,26	261,3	in voller Verdauung
IV.	12,3	5,6	5,3	56,6	722,4	13,5	59,3	397,6	23,0	54,13	233,3	48 Std. nach Injektion von 0,06 Kaliumchromat
V.	—	—	7,0	104,4	862,4	11,8	85,4	366,8	25,3	119,0	261,3	36 Std. nach doppelseitiger Ureterenunterbindung



Zusammenfassung.

In Fortsetzung unserer früheren Arbeiten über das Gichtproblem werden zunächst in größeren Untersuchungsreihen die Werte für den Harnsäuregehalt einzelner Gewebsorgane unter Mitbestimmung des Rest-N- ermittelt.

Die zunächst an Leichenorganen gewonnenen Daten werden durch Untersuchungen an frischen, bei Operationen gewonnenen Organen gestützt.

Die Bestimmungen werden unter variierten Versuchsbedingungen auch an Organen von Hühnern durchgeführt.

In einer weiteren Untersuchungsreihe wird versucht, durch quantitative Bestimmung einiger Vorstufen der Harnsäure einen tieferen Einblick in den intermediären Purinstoffwechsel zu bekommen.

Literatur.

1. Becher, Deutsch. Arch. f. klin. Med., **134**, H. 5 u. 6. — 2. Thannhauser, Zeitschr. f. physiol. Chem., **110**, H. 5 u. 6. — 3. Mandel u. Steudel, Minimetr. Methoden der Blutuntersuchung, Vereinigung wissensch. Verleger, 1921.

Die polychemische Urobilinreaktion. Chloroformextraktion nach Behandlung des Harns mit Schwermetallsalzen oder Säuren.

Von

Prof. **Theodor Hausmann**-Moskau.

(Eingegangen am 9. September 1921.)

Seinerzeit habe ich zum Nachweis des Urobilins im Harn eine die Fluoreszenzprobe nach Schlesinger - Hildebrandt an Einfachheit und Empfindlichkeit übertreffende Reaktion empfohlen (Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **13**. 1913). Es handelt sich um die Ausschüttelung des mit wenigen Kubikzentimetern 10 proz. Kupfersulfatlösung versetzten Harnes mit Chloroform, wobei sich letzteres in verschiedenen Nuancen orange, kupfergelb oder hellrosa färbt, und bei nicht zu schwacher Färbung den Urobilinstreifen erkennen läßt. Diese Reaktion ist ihrem Wesen nach nicht identisch mit der von Bogomoloff seinerzeit angegebenen Reaktion mit 1 proz. Kupfersulfatlösung (St. Petersb. med. Wochenschr. 1892).

Bogomoloff hatte gefunden, daß der urobilinhaltige, alkalisch gemachte Harn nach Zusatz von einigen Tropfen 1 proz. Kupfersulfatlösung ebenso die sog. Biuretreaktion gibt wie eine Peptonlösung resp. ein peptonhaltiger Harn. Wurde ein peptonhaltiger Harn nach Anstellung der Biuretreaktion angesäuert, so färbte sich nach dem Ausschütteln des Harns mit Chloroform letzteres nicht. Wurde aber ein Urobilinhaltiger Harn nach Anstellung der Biuretreaktion angesäuert, so färbte sich das Chloroform nach dem Ausschütteln karmoisinrot und zeigte das Urobilinspektrum.

Bogomoloff empfahl auf Grund dieser Versuche zum Urobilinnachweis dem Harn einige Tropfen 1 proz. Kupfersulfats zuzusetzen und darauf mit Chloroform auszuschütteln[1]). Diese Probe hat sich nicht einbürgern können, da sie weniger empfindlich ist als die Fluoreszenzprobe selbst in ihrer ursprünglichen Ausführung nach Jaffee mit Zinkchlorid. Überaus empfindlich ist aber die mit 10 proz. Kupfersulfat ausgeführte Probe, die ich anwandte.

[1]) Die Bogomoloffsche Reaktion ist in Salkowskis Praktikum erwähnt



Eine Erklärung für diesen Unterschied wird durch die von mir nachgewiesene Tatsache gegeben, daß durch starke, in genügender Menge dem Harn zugesetzte Kupfersulfatlösung das Urobilinogen sofort in Urobilin übergeführt wird. (Einige Kubikzentimeter 10 % Kupfersulfatlösung zu 20 ccm Harn.) Dieses wird durch folgende Versuche erwiesen (s. das Nähere in Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **13**).

1. In Harnen, die ohne Kupfersulfatzusatz die Fluoreszenzprobe und die Aldehydreaktion geben, fällt die Aldehydreaktion negativ aus, wenn vor der Aldehydreaktion dem Harn einige Kubikzentimeter 10 proz. Kupfersulfat zugesetzt worden sind. Es fehlt die rote Färbung, es fehlt das für die Aldehydreaktion charakteristische Spektrum (Streifen zwischen Rot und Gelb). Der Harn enthält nur Urobilin in vermehrter Menge.

2. Wenn ein frisch gelassener Harn, der nur Urobilinogen und kein Urobilin enthält, sofort mit 10% Kupfersulfat versetzt wird, so fällt darnach die Aldehydreaktion negativ aus. Der Harn enthält nur Urobilin.

Der Zusatz von einigen Tropfen 1proz. Kupfersulfatlösung führt das Urobilinogen nicht in Urobilin über. So wird nur das vorgebildete Urobilin nachgewiesen. Daher fällt die Bogomoloffsche Reaktion sehr oft negativ aus, wo das von mir vorgeschlagene Verfahren ein positives Resultat gibt. Weiter habe ich gezeigt, daß nach Zusatz von Formaldehyd oder Dimethylamidobenzaldehyd - Salzsäure (Ehrlichsches Aldehydreagens) zum Harn das Urobilinogen durch Kupfersulfat nicht mehr in Urobilin übergeführt wird. Lassen wir in ein mit den genannten Substanzen beschicktes Gefäß urinieren, so fällt die Kupfersulfatprobe negativ aus.

Also: Ist an dem Harn vorher die Aldehydreaktion angestellt worden, so wird das Urobilinogen nicht mehr in Urobilin übergeführt, es wird durch Kupfersulfat nicht mehr die Urobilinogenquote angezeigt, sondern nur noch das präformierte Urobilin.

Der native, urobilinhaltige, nicht mit Kupfersulfat behandelte Harn läßt das Urobilin beim Ausschütteln nicht in das Chloroform übergehen, während aus einer Lösung des rein dargestellten Urobilins in Wasser das Urobilin ins Chloroform übergeht, sofern die Lösung nicht gerade alkalisch reagiert[1]). Ein solches Verhalten des Harns dem Urobilin gegenüber legt die Annahme nahe, daß im Harn Stoffe enthalten sein müssen, die es verhindern, daß das Urobilin beim Ausschütteln in das Chloroform übergeht.

[1]) Das Urobilin geht nur aus seinen oder aus neutralen Lösungen in das Ausschüttelungsmittel über, nicht aber aus alkalisch reagierenden.



Wenn aber nach Zusatz von Kupfersulfat zum Harn das Urobilin in das Ausschüttlungsmittel übergeht, so kann das nur daran liegen, daß das Kupfersulfat die Wirkung der behindernden Stoffe beseitigt.

Ehe wir daran gehen, die Frage zu entscheiden, welcher Art diese Stoffe sind, ist es notwendig, festzustellen, ob es außer dem Kupfersulfat noch andere chemische Körper gibt, welche, zum urobilinhaltigen Harn zugesetzt, das Urobilin in das Chloroform übergehen lassen.

Die zur Prüfung herangezogenen Stoffe wurden in äquimolekularer Menge dem Harn zugesetzt, mit der Berechnung, daß ihre molekulare Konzentration 0,1 Mol. pro Liter betrug. Zu 20 ccm Harn wurden 4 ccm der Lösungen zugesetzt, deren prozentischer Gehalt nach einer einfachen Berechnung festgestellt wurde. Um eine molekulare Konzentration im Harn von 0,1 zu erreichen, müssen die Lösungen folgende prozentische Stärke haben: Salzsäure 2,16%, Schwefelsäure 5,93%, Phosphorsäure 3,0%, Zitronensäure 11,5%, Essigsäure 3,85%, Weinsäure 8%, schwefelsaures Kupfer 9,54%, Zinksulfat 9,66%, schwefelsaures Eisenoxydul 9,06%, essigsaures Blei 19,13%, essigsaures Zink 10,8%, Natriumsulfat 8,6%, Jodkali 9,9% usw. Einige Schwermetallsalze, wie Sublimat und essigsaures Kupfer, sind in entsprechender Konzentration (16,2% und 10,86%) in Wasser nicht löslich und müßten daher in geringerer prozentischer Stärke genommen werden.

Die Versuche ergaben nun die überraschende Tatsache, daß sämtliche Schwermetallsalze und sämtliche organischen und unorganischen Säuren sich ganz wie das Kupfersulfat verhalten, insofern als sie im Harn die Wirkung auf das Urobilin haben, daß es nunmehr nach dem Ausschütteln mit dem Chloroform in dasselbe übergeht. Dagegen haben die Salze der Alkalien und alkalischen Erden diese Wirkung nicht. Schwermetallsalze und Säuren beheben die Einwirkung derjenigen Stoffe im Harn auf das Urobilin, durch welche letzteres am Übergehen in das Ausschüttelungsmittel gehindert wird.

Am nächsten liegt die Annahme, daß es sich um kolloidchemische Vorgänge handelt. Im Harn sind eine Reihe hydrophiler Kolloide enthalten (Mucin, Proteinstoffe, Urobrom), welche an Suspensionskolloide, wie Urobilin, adsorbiert sind und ihnen als Schutzkolloide dienen. Die Schutzkolloide schützen die Suspensionskolloide nicht nur vor der Ausflockung durch Elektrolyte, sondern auch vor dem Übertritt in andere Dispersionsmittel, in welchen die hydrophilen Kolloide selbst nicht löslich sind.

Die hydrophilen Kolloide sind durch gewisse Elektrolyte ausflockbar; ganz besonders stark wirken in diesem Sinne die Salze



der **Schwermetalle**. In letzteren steht die Wirkung der Schwermetallkationen im Vordergrund, die Wirkung der Säureanionen tritt sehr zurück. Durch die Ausflockung wird das Adsorptionsverhältnis unterbrochen, die Suspensoide können dann ungehindert in ein anderes Dispersionsmittel übergehen, das Urobilin in das Chloroform.

Wenn die Ausflockung nach dem Zusatz von Schwermetallsalzen nicht immer an einer Trübung des Harns bemerkbar wird, so daß der Harn oft vollständig klar bleibt, so ist das dadurch zu erklären, daß beim Zusatz von Elektrolyten im Überschuß das ausgeflockte Hydrophil sich schnell löst (Peptisation), ohne das Adsorptionsverhältnis zum Suspensoid zu erneuern.

Den Kationen der Alkalien und alkalischen Erden kommt eine Ausflockungswirkung auf die Hydrophilen nur in sehr geringem Maße zu. So ist es zu erklären, daß ihre Salze, im Gegensatz zu den Schwermetallsalzen, das Urobilin nicht freimachen und daher nach dem Zusatz von Salzen der Alkalien und alkalischen Erden zum Harn das Urobilin nicht in das Ausschüttelungsmittel übergeht.

Die Wirkung der freien Säuren ist anders zu deuten. Die Säuren sind in hohem Grade oberflächenaktiv, u. zw. vermindern sie stark die Oberflächenspannung und beeinflussen dadurch die Adsorptionsverhältnisse. Es wird die Adsorption der hydrophilen Colloide an das Urobilin vermindert oder aufgehoben und auf diese Weise die Schutzkolloidwirkung aufgehoben.

Jedenfalls hat der Zusatz von Säuren und Schwermetallsalzen zum urobilinhaltigen Harn dieselbe Wirkung, insofern als danach das Urobilin in das Chloroform beim Ausschütteln übergeht.

Nun kommt es vor, daß bei längerem Stehen des Harns, wenn derselbe einer sauren Gärung verfallen ist, das Urobilin auch ohne Zusatz von Schwermetallsalzen oder Säuren mit Chloroform extensiert werden kann. Hier ist offenbar die saure Gärung die Ursache davon, daß das Adsorptionsverhältnis des hydrophilen Schutzkolloides zum Urobilin aufgehoben wird. Oder aber, es spielt hier das Altern, die **Hysterresis** der kolloidalen Lösung eine Rolle, das Kolloid wird nach längerem Stehen von selbst ausgeflockt, denn die kolloidalen Lösungen sind nicht unbegrenzt stabil. Jedenfalls stürzt diese Erscheinung die Regel nicht um, daß aus dem nativen Harn das Urobilin durch Chloroform nicht extrahierbar ist.

Wir kommen nun zu der Frage, **ob ebenso wie Kupfersulfat auch andere Metallsalze und Säuren das Urobilinogen in Urobilin überführen.**

Zur Lösung dieser Frage beschicken wir eine Reihe von Reagensgläsern mit je 4 ccm der verschiedenen Schwermetallsalzlösungen und Säurelösungen. In diese Gläser lassen wir dann einen Kranken, dessen

frischgelassener Harn eine starke Aldehydreaktion gibt, je 20 ccm Harn lassen. Wir sehen dann, daß der Harn in dem mit Kupfersulfat beschickten Glas keine Aldehydreaktion mehr gibt, der Harn zeigt keinen für diese Reaktion charakteristischen Streifen beim Spektroskopieren, der Harn zeigt keine Spur einer roten Färbung. Die Harne aber, die mit anderen Schwermetallsalzen und mit Säuren behandelt sind, lassen die Aldehydreaktion positiv ausfallen. Somit wird im Reagensglas das Urobilinogen wohl durch Kupfersulfat (ebenso auch essigsaures Kupfer) in Urobilin übergeführt, nicht aber durch andere Schwermetalle und Säuren.

Wenn wir nun aber die verschiedenen Harnportionen mit Chloroform ausschütteln, so werden wir dadurch überrascht, daß nicht nur der Chloroformauszug des mit Kupfersulfat behandelten Harnes, sondern auch die Auszüge der mit anderen Schwermetallsalzen und Säuren behandelten Harnportionen Urobilin enthalten und keine Aldehydreaktion geben: alle Chloroformauszüge zeigen den Urobilinstreifen während der darüberstehende Harn nur nach Kupferbehandlung einen Urobilinstreifen zeigt, nach Behandlung mit anderen Metallsalzen und Säuren aber keinen Streifen vermissen läßt.

Diese auffallende Tatsache kann nicht anders erklärt werden als durch die Annahme, daß auch bei Gegenwart von anderen Metallsalzen und Säuren aus Urobilinogen Urobilin gebildet wird, aber in so geringen Mengen, daß es sich dem Nachweis entzieht. Beim Ausschütteln gehen diese geringen Mengen sofort in das Chloroform über, wodurch das Gleichgewicht gestört wird und gleich wieder neues Urobilin gebildet wird. Nach genügend langem Schütteln hat sich das Chloroform soweit mit Urobilin gefüttert, daß es nicht nur mehr oder weniger starke Urobilinfärbung zeigt, sondern auch den Urobilinstreifen aufweist, während der darüberstehende Harn nur Urobilinogen und kein Urobilin enthält.

So kommt es, daß der Endeffekt der Reaktion am Chloroformauszug der gleiche ist, ob wir Kupfersalze oder ein anderes Schwermetallsalz oder Säuren benutzen.

Eine weitere Frage knüpft sich an die Tatsache, daß nach Behandlung des urobilinogenhaltigen Harns mit Formaldehyd oder Ehrlichschem Aldehydreagens, das Urobilinogen durch Kupfersulfat sich nicht mehr in Urobilin überführen läßt (s. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **13**). Lassen wir in ein mit Formalin beschicktes Gefäß urinieren, so bleibt nach Kupfersulfatzusatz der Chloroformextrakt ungefärbt, ein Urobilinstreifen fehlt. Es fragt sich, ob die anderen Schwermetallsalze und Säuren sich ebenso verhalten, d. h. ob in Gegenwart von Formaldehyd die Überführung des Urobilinogens in Urobilin durch diese Stoffe gelingt oder nicht? Es hat



sich nun herausgestellt, daß nur die Überführung des Urobilinogens in Urobilin durch Kupfersalze in Formaldehydgegenwart mißingt, die Überführung durch andere Schwermetallsalze oder Säuren aber nicht. Eine sehr merkwürdige Tatsache, die vorläufig nicht erklärt werden kann.

Wir werden weiter unten sehen, daß die Kupfersalze auch dem Gallenfarbstoff gegenüber sich anders verhalten wie die anderen Salze und Säuren.

Auf die Beziehung des von Fischer dargestellten Hämobilirubins (identisch nach Fischer mit Urobilinogen) zu dem Kupfersulfat gehe ich hier nicht näher ein. Es scheint, daß das Kupfersulfat auch dem Hämobilirubin gegenüber sich eigenartig verhält.

Nun bleibt noch übrig zu zeigen, daß die beschriebene polychemische Reaktion eine sichere ist und zu keinen Täuschungen Anlaß gibt.

Daß der nach Kupfersulfatzusatz zum Harn in das Chloroform übergehende Farbstoff tatsächlich Urobilin darstellt, das habe ich in der Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **13** bewiesen, der Beweis läßt sich ebenso sicher führen, wenn wir statt Kupfersulfat die anderen Stoffe benützen. Es erhebt sich nun die Frage, ob nicht etwa außer dem Urobilin noch andere Farbstoffe aus dem mit Schwermetallsalzen und Säuren behandelten Harn in das Chloroform übergehen können.

Urochrom und Urorosein lösen sich nicht in Chloroform und kommen deshalb nicht in Betracht. Urorosein löst sich in Amylalkohol und geht nach Behandlung des Harns mit Säuren in Amylalkohol über; deshalb ist letzteres Extraktionsmittel weniger brauchbar für Extraktion des Urobilins als das Chloroform, zumal das Urorosein ein ähnliches Spektrum hat wie Urobilin.

Das Uroerythrin löst sich zwar in Chloroform, doch aus dem Harn läßt es sich auch nach Behandlung desselben mit Schwermetallsalzen und Säuren nicht extrahieren.

Das Indirubin bildet sich im Harn aus saurem Chromogen erst beim Kochen, und kommt daher ebenfalls nicht in Betracht. Außerdem ist es durch seine kirschrote Farbe von dem Urobilin sofort zu unterscheiden.

Nun der Gallenfarbstoff. Der Gallenfarbstoff unterscheidet sich vom Urobilin dadurch, daß er schon aus dem nativen Harn durch Chloroform sich extrahieren läßt. Weiter unterscheidet er sich vom Urobilin nach meinen Versuchen dadurch, daß er nach Kupfersulfatzusatz zum Harn nicht in das Chloroform übergeht; das Chloroform bleibt farblos oder nimmt einen kaum angedeuteten grünlichen Schimmer an. Offenbar wird der Gallenfarbstoff durch die katalytische Wirkung des Kupfersalzes schnell entfärbt. Nach Zusatz anderer Schwermetallsalze und Säuren zum Harn jedoch geht der Gallenfarbstoff in das Chloroform über.



Das Chloroformextrakt des Gallenfarbstoffes ist von rein gelber Farbe (kanariengelb).

Nun ist zwar für gewöhnlich die Färbung des Urobilinextraktes eine andere (orange, kupfergelbe, rosa) und leicht von der rein gelben des Gallenfarbstoffextraktes zu unterscheiden. Doch in sehr seltenen Fällen kommt es vor, daß auch der Urobilinextrakt rein gelb ist. Doch kommt diese rein gelbe Färbung des Urobilinextraktes nach Kupfersalzzusatz zum Harn niemals vor, sondern nur nach Zusatz der anderen Stoffe.

Haben wir nun beispielsweise nach Salzsäurezusatz einen rein gelben Extrakt erhalten, so brauchen wir bloß die Probe mit einem nativen Harn zu wiederholen. Ist der Extrakt des nativen Harns auch rein gelb, so handelt es sich um Gallenfarbstoff, ist er ungefärbt, so handelt es sich um Urobilin. Oder wir versetzen eine Harnportion mit Kupfersulfat; ist der Chloroformextrakt dieser Harnportion ungefärbt, so handelt es sich um Gallenfarbstoff; ist er gefärbt, so handelt es sich um Urobilin.

Im Zweifelfalle ist demnach die Entscheidung, ob es sich um Gallenfarbstoff oder Urobilin handelt, leicht zu treffen.

Ganz ebenso wie der Gallenfarbstoff verhält sich der in den Harn übergehende Farbstoff der Anthrachinonkörper (Rheum, Sennes usw.). Die Prüfung wird ebenso ausgeführt, wie wenn es sich um die Unterscheidung des Urobilins von Gallenfarbstoff handelt.

Da, wie gesagt, Urobilin höchst selten das Chloroform rein gelb färbt, werden wir nur selten in Verlegenheit kommen, diese Kontrollproben zu machen.

Haben wir einen notorisch gelbsüchtigen Kranken vor uns, oder ist vorher Gallenfarbstoff im Harn durch andere Proben nachgewiesen worden, so werden wir von vornherein die Probe mit Kupfersulfat anstellen. Es geht der Gallenfarbstoff aus dem mit Kupfersulfat behandelten Harn in das Chloroform nicht über; bleibt es ungefärbt, so fehlt Urobilin im Harn; wird das Chloroform gefärbt, so ist neben dem Gallenfarbstoff auch Urobilin im Harn vorhanden.

Ist kein Ikterus vorhanden, so können wir zum Urobilinnachweis ein beliebiges Schwermetallsalz oder eine beliebige Säure verwenden.

An dem Chloroformextrakt ist die Anstellung der Fluorescenzprobe vollständig überflüssig, da, wie wir gesehen haben, außer dem Gallenfarbstoff keine anderen Harnfarbstoffe in den Extrakt übergehen, der Gallenfarbstoff aber auf einfachere Weise identifiziert werden kann.

Die Probe ist überall anwendbar, selbst am Krankenbett im Hause des Kranken. Denn irgendeine Metallsalzlösung oder irgendeine Säure werden wir überall finden. Ist nichts anderes zur Hand, so nehmen wir Essigessenz oder einige Citronen- oder Weinsäurekrystalle, die wir

im Harn auflösen. Chloroform ist auch leicht zu beschaffen. So wird die polychemische Urobilinreaktion zu einer ubiquitären. Während von Bogomoloff eine 1 proz. Kupfersulfatlösung, von mir eine 10 proz. Kupfersulfatlösung empfohlen wurde, von Nencky und Rotschy Salzsäure, von Flourens ebenfalls Salzsäure, um das Urobilin in das Extraktionsmittel überführen zu können[1]), während es also schien, daß nur ganz wenige bestimmte Stoffe eine solche Fähigkeit haben, hat es sich nach meinen Versuchen herausgestellt, daß eine solche Eigenschaft sehr vielen Stoffen, und zwar sämtlichen Schwermetallsalzen und Säuren zukommt.

Aus dem mit diesen Stoffen behandelten Harn geht das Urobilin auch in andere Extraktionsmittel über, so in Amylalkohol und in Essigäther. Nensky und Rotschy extrahierten den mit Salzsäure behandelten Harn mit Amylalkohol und stellten am Amylalkoholextrakt die Fluorescenzprobe an. Am Amylalkoholextrakt ist die Fluorescenzprobe deshalb geboten, weil Amylalkohol auch andere Stoffe, so das Urobilin, aus dem mit Metallsalzen und Säuren behandelten Harn extrahiert.

Roman und Delve (Journ. de Pharm. et de Chim. 1900) extrahierten das Urobilin aus dem mit Salzsäure behandelten Harn mit Chloroform und stellten an dem Chloroformextrakt die Fluorescenzprobe an, was vollständig überflüssig ist (s. o.).

Flourens extrahierte den mit Salzsäure behandelten Harn mit Essigäther. Der Essigäther ist ein brauchbares Extraktionsmittel für Urobilin, doch ist ihm Chloroform deswegen vorzuziehen, weil Essigäther nicht immer dort zu finden ist, wo Chloroform bei der Hand ist.

Bei der Kombination der vielen Schwermetalle und Säuren mit dem einen oder anderen Extraktionsmittel können wir viele hunderte verschiedener Urobilinproben bekommen, von denen jede mit der Zeit einen Autor gefunden hätte. Alle diese Proben bilden jedoch im Grunde eine einzige Reaktion, die auf einem bestimmten Prinzip beruht.

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, daß die 10 proz. Kupfersulfatlösung in geeigneter Menge dem Harn zugesetzt, nicht nur das Urobilin vom Chloroform extrahierbar macht, sondern auch das Urobilinogen in Urobilin überführt, wodurch diese Probe dem von Bogomoloff empfohlenen Zusatz zum Harn von einigen Tropfen 1 proz. Kupfersulfatlösung überlegen ist.

[1]) Nach A. Schmidt wird bei Anstellung der von ihm empfohlenen Sublimatprobe der Faeces Urobilinogen in Urobilin übergeführt. Hari empfiehlt die mit Sublimat behandelten Faeces mit Chloroform zu begießen zur Überführung des Urobilins in das Chloroform. Schmidt hält die Extraktion für überflüssig. (Die Faeces d. Menschen. 1910.)

Es wird ferner gezeigt, daß nicht nur starke Kupfersulfatlösungen, sondern auch starke Lösungen aller anderen Schwermetallsalze und Säuren das Urobilinogen im Urobilin überführen und das Urobilin durch Chloroform extrahierbar machen.

Schließlich wird gezeigt, daß kein anderer Harnfarbstoff bei diesem Verfahren in das Chloroform übergeht, mit Ausnahme des Gallenfarbstoffes, welcher jedoch zum Unterschied von Urobilin auch aus dem nativen Harn ins Chloroform übergeht und zum Unterschied von Urobilin aus dem mit Kupfersulfat behandelten Urin nicht ins Chloroform übergeht, dies vielmehr nach Behandlung des Harns mit den Salzen anderer Schwermetalle und mit Säuren tut.

Bei der praktischen Ausführung der Probe brauchen wir uns nicht genau an eine 10 proz. Kupfersulfatlösung zu halten, die Konzentrationen der übrigen Metallsalze und Säuren brauchen nicht der 10 proz. Kupfersulfatlösung aequimolekular zu sein, wie es bei der Vergleichsprüfung (s. o.) notwendig war. Die Lösungen müssen stark sein und in nicht zu knappen Mengen zugesetzt werden, zu etwa 20 ccm Harn etwa 2 ccm konz. Lösungen der Schwermetallsalze und etwa 6—8 Tropfen der konz. Säuren oder etwa 20 Tropfen der verdünnten Säuren.

Die Farbe des Chloroformextraktes wechselt zwischen reingelb, orange, kupfergelb und rosa bei demselben Harn, je nach dem, welches Mittel dem Harn zugesetzt wird, sie wechselt bei demselben Mittel je nach der zugesetzten Menge. Die Nuance des Extraktes hängt lediglich von dem Oxydationsgrad des Urobilins ab, welches bekanntlich kein konstanter Farbstoff ist, sondern in verschiedenen Oxydationsstufen auftritt.

Im allgemeinen sind Säuren vorzuziehen, weil sie meist keine stärkeren, die Extraktion störenden Fällungen hervorrufen. Kupfersulfat macht öfters recht starke Fällungen. Die stärksten Fällungen werden durch Bleisalze und dann durch Sublimat hervorgebracht, weshalb sich diese Salze wenig eignen, worauf ich schon in meiner Arbeit in der Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. aufmerksam gemacht habe. Zinksulfat macht in der Regel keine störenden Fällungen. Die Fällungen durch Metallsalze lassen sich durch Säurezusatz meist vermeiden, doch das hat keinen Zweck, weil wir mit der Säure allein auskommen können.

Literatur:

Abrikosow, Vortrag geh. auf d. Kongreß f. innere Med. Moskau 1916 — Arneth, Die neutr. Leukocytose b. Infektionskrankh. 1904. — Arneth, Beiträge zur Klinik d. Infektionskr. I. 1912. — Bertenson, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1871. — Eckhoff, zit. n. Nocht in Eulenburgs Realenzyklop. (Beriberi). —

Esser, Münch. Medic. Woch. 1906. — Fränkel, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 7, 8. — Fränkel, Münch. mediz. Woch. 18, 45—46. 1906. — Hausmann, Vortrag gehalten auf d. Kongreß f. innere Medizin. Moskau 1916. — Hoffmann, Lehrbuch der Konstitutionskrankh. — W. Koch, Die Blutkrankheiten und ihre Varianten. Billroth-Lueke, Chirurgie 1889. — J. Koch, Zeitschr. f. Hygiene 69, 1911. — Küllmark, Folia haematolog. 11. 1911. — Kriwuscha, Über die Frage der Veränderungen der blutbildenden Organe bei Skorbut. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1888. — Laseque und Leyroux, Archiv Gen. de Medic. 1871. — Lindberg, Fol. haematol., Orig. 9, 1910. — Pappenheim, Grundriß der hämat. Diagnostik. 1911. — Ragosa, Über die Blutveränderungen bei Helminthiasis, Inaug.-Diss. St. Petersburg 1913. — Senatar, Berl. klin. Wochenschr. 1903. — Sato-Nambu, Virchows Archiv 194, 1908. — Schilling-Torgau, Fol. haematol. Orig. 12, 1911. — Fol. haematol. Orig. 13, 1913. — Schittenhelm, Weichardt, Grieshammer, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. 10, 1912. — Schödel und Nauwerck, Untersuchungen über die Müller-Barlowsche Krankheiten. 1900. — Uskow, Zentralbl. f. d. ges. Med. 1878. — Wagner, Münch. Medic. Wochenschr. 1094, 36—37. — Wynhausen, Dtsch. Archiv f. klin. Med. 18, 1908. — Zamenhof, Ref. in Russki Wratsch. 1913.

Diese Literatur gehört zu dem Artikel über das Blutbild bei Skorbut des gleichen Autors in Bd. 93, H. 4/6.



(Aus der Göttinger Medizinischen Poliklinik.)

Der Einfluß angestrengter körperlicher Arbeit auf radiographische Herzgröße, Blutdruck und Puls.

Von
Prof. Dr. **Bruns** und Dr. **G. A. Roemer.**

(Eingegangen am 22. November 1921.)

Die Frage nach der Herzgröße bei körperlicher Arbeit wurde zuerst von Moritz 1908 orthodiagraphisch in Angriff genommen.

Die Grundforderungen für radiographische Vergleichsaufnahmen sind in allerneuester Zeit durch die kritische Untersuchung von Weiß[1]) noch klarer als bisher herausgearbeitet worden. Das ermutigte uns, die alte Frage der Herzgrößenänderung während körperlicher Arbeit und ihre evtl. gesetzmäßige Beziehung zu Blutdruck- und Pulsfrequenzschwankungen erneut in Angriff zu nehmen.

Wir fühlten uns um so mehr dazu veranlaßt, als diese Frage durch die bisherigen Arbeiten nicht als geklärt angesehen werden konnte.

Wie Moritz mehrfach in seiner ausgezeichneten Darstellung der „Allgemeinen Pathologie des Herzens" dargelegt hat, war es an sich wahrscheinlich, daß Blutdruck und Pulsfrequenz in ihrer Einwirkung auf die Herzgröße sich entgegenarbeiteten. Aus zahlreichen gesonderten Untersuchungen war zu entnehmen, daß Pulsbeschleunigung an sich Herzverkleinerung, Blutdrucksteigerung dagegen Herzvergrößerung zur Folge hatte. Dieses Verhalten war mit völliger Gesetzmäßigkeit bei allen Tierversuchen von Frank bis Starling zu beobachten. Auch der Antagonismus beider gleichzeitig wirkenden Einflüsse konnte von Heitler durch Tierversuche bestätigt werden.

Moritz schloß daraus, daß auch beim lebenden Menschen das Endergebnis für die diastolische Herzgröße bei körperlicher Anstrengung von dem gegenseitigen Stärkeverhältnis dieser antagonistischen Faktoren, Blutdruck und Puls, abhänge. Die bisher festgestellte Norm sei, daß bei Anstrengung eine Verkleinerung eintrete, was auf das Überwiegen des Pulsfrequenzfaktors hindeute, oder aber, daß die Herzgröße gleich

[1]) Weiß, Über teleradiographische Vergleichsaufnahmen. Wiener mediz. Wochenschr. 1920, 12, 13, 15.



bleibe und dies wohl dann, wenn die beiden Einflüsse sich gegenseitig die Wage hielten. Den Grund dieses Verhaltens erblickte Moritz darin, daß infolge der Zunahme der Schlagfrequenz eine Veränderung der diastolischen Einzelfüllung und damit eine Verkleinerung der Herzgröße eintrete, während andererseits die steigende Überlastung, d. h. der steigende Aortendruck, eine Einstellung des Herzens auf ein größeres diastolisches Gesamtvolumen hervorrufe (Moritz, Hdbuch. d. allg. Pathol., S. 72).

Grundforderungen der Technik der radiographischen Vergleichsaufnahme.

Als Grundforderung für die Technik radiographischer Vergleichsbeobachtungen betrachtet Weiß[1]), daß folgende Fehlerquellen strengstens zu vermeiden sind:

1. Entfernungsänderung der Röhre von Versuchsperson und Schirm.
2. Seitenverschiebung der Röhre gegen Versuchsperson und Schirm.
3. Höhenverschiebung der Röhre gegen Versuchsperson und Schirm.
4. Seitenverschiebung der Versuchsperson zwischen Röhre und Schirm.
5. Höhenverschiebung der Versuchsperson.
6. Brustkorbdrehung der Versuchsperson.
7. Verbiegung der Wirbelsäule im Sinne einer lordotischen, kyphotischen oder skoliotischen Haltung.
8. Aufzeichnung des Herzschattens bei verschiedener Höhenlage und Atemphase des Zwerchfellstandes.
9. Aufzeichnung des Herzschattens bei verschiedener Herzphase.

Diesen Grundforderungen haben wir noch die Erfüllung folgender weiterer Postulate hinzugefügt:

10. Das Bestehen einer Magenblase.
11. Radiographie im Stehen, da nur im Stehen eine Magenblase zu beobachten ist und außerdem die später zu besprechenden Parallelverschiebungen des Herzschattens in liegender Lage weit häufiger und viel stärker auftreten.
12. Bei Verwendung der Buckyblende ist der Wirbelsäulenschatten zwecks Gewinnung einer genauen Medianlinie einzuzeichnen.

Bisherige Beobachtungen über das Verhalten der Herzgröße **während** und **nach** körperlicher Anstrengungen.

Von den bisherigen Bearbeitern des Themas konnten die obengenannten Forderungen und Fehlerquellen nur teilweise vermieden

[1]) Weiß, l. c.



werden [Moritz[1]) 1908 und Zuntz-Nikolai[2]) 1914]. Blutdruck wurde von beiden nicht gemessen (von Zuntz auch keine Pulsfrequenz), gleicher Zwerchfellstand von keinem bewußt beobachtet, leichte Veränderungen der Thoraxhaltung waren bei Moritz möglich, bei Zuntz mit Wahrscheinlichlichkeit vorhanden. Beide haben nur eine geringe Anzahl von Beobachtungen gemacht.

Moritz[1]) ließ 1908 die Arbeit in der Form ausführen, daß er im Liegen ein Bein hochhalten oder Gewichte stemmen ließ. Bei 4 Versuchen an 2 normalen Herzen bekam er 2 mal Vergrößerungen, 2 mal Verkleinerungen. An einem „zu kleinen" Herzen fand er in 1 Versuch Vergrößerung. Bei 10 Versuchen an 4 krankhaft dilatierten Herzen fand er 10 mal Verkleinerung. Bei 4 kranken Herzen mit Klappenfehlern oder Myokardschädigungen ergab sich in 4 Versuchen 2 mal Vergrößerung, 2 mal Verkleinerung.

Zuntz[2]) ließ 1914 4 normale Versuchspersonen auf einer Tretbahn 1/2 Stunde laufen und machte während dieser körperlichen Anstrengung 6 teleröntgenographische Aufnahmen. Er konstatierte „prinzipiell Vergrößerungen während, Verkleinerung nach der Arbeit".

Die bisherigen Beobachtungen über Herzschattengröße vor und nach körperlicher Arbeit lauten übereinstimmender als diese wenigen Beobachtungen während körperlicher Anstrengung; aber auch bei diesen Beobachtungen war die Vergleichstechnik nicht einwandfrei. Kienböck, Selig und Beck schreiben selbst, ihre Versuchspersonen seien nach Schluß der körperlichen Anstrengung „fröstelnd, triefend, zitternd, atemlos vor dem Schirm gestanden".

Ihr Ergebnis stimmt jedoch im großen ganzen mit den sorgfältigeren Beobachtungen von de Agostino[3]) (1910) überein, ebenso mit den erwähnten von Zuntz (1914) und mit einem Fall von Moritz (1902). Alle fanden Verkleinerung der Herzschattengröße nach körperlicher Arbeit.

Die Frage: Wie verhält sich die Herzschattengröße während körperlicher Arbeit? mußte also bisher als ungeklärt angesehen werden, während für die Herzgröße nach Arbeit mit großer Wahrscheinlichkeit eine Verkleinerung als die Regel anzusehen war.

Unsere Technik.

Wir haben 46 Versuchspersonen kurzdauernde, aber intensive körperliche Arbeit bis nahe zur momentanen Erschöpfung ausführen lassen, und zwar meist so, daß im Stehen ein im Kniegelenk

[1]) Moritz, Funktionelle Herzverkleinerung. Münch. med. Wochenschr. 1908, 14.

[2]) Zuntz und Nikolai, Berliner klin. Wochenschr. 1914.

[3]) de Agostino, Orthodiagraphische Messungen über Größenänderungen des Herzens bei Anstrengungen. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 7, Nr. 1.



gebeugtes Bein angehoben wurde. Währenddessen durchleuchteten wir dauernd mit Ausnahme kurzfristiger Stromunterbrechungen.

Die Durchleuchtung fand zum Teil in 1,80 m Entfernung statt, zum Teil in kürzerer Entfernung mit Buckyblende, die ganz besondere Vorteile für die Beobachtung mit sich brachte. Die Herzkonturen waren infolge Abblendung der Sekundärstrahlen wesentlich schärfer zu erkennen. Die Quadratzeichnung erleichterte Beobachtung und Nachzeichnung. Endlich traten dabei die Umrisse der Wirbelsäule scharf hervor.

Die Versuche fanden nachmittags um 5 Uhr statt, eine Zeit, die sich insofern als besonders günstig erwies, als bei den Versuchspersonen mit großer Regelmäßigkeit eine Magenblase vorhanden war.

Im einzelnen gestaltete sich das Verfahren so: Die Versuchsperson wurde angewiesen, so auf einem Bein zu stehen, daß bei Anheben des anderen keinerlei Veränderung der Thoraxhaltung nötig wurde, eine Vorsichtsmaßregel, die bei den Versuchen mit Gewichtheben nicht nötig war. Dann wurde zur Kontrolle der Haltung ein System von Bleimarken auf der Versuchsperson angebracht: 2 auf den Brustwarzen, 2 andere 10 cm darüber und 2 an den unteren Schulterblattwinkeln. Diese 6 Marken wurden zu Beginn des Versuchs in ihren Schattenprojektionen auf dem Schirm mit Fettstift stark umrändert, ebenso in den Versuchen mit Buckyblende die Umrisse des Wirbelsäulenschattens. Die geringste Änderung der Stellung der Versuchsperson, die leiseste lordotische, kyphotische oder skoliotische Verbiegung der Wirbelsäule mußte auf diese Weise zur Beobachtung kommen und konnte sofort durch Zurechtrücken der Versuchsperson beseitigt werden. Dann wurden die Zwerchfellkonturen in leichter Inspirationsstellung, endlich die Herz-, Gefäß- und Thoraxkonturen aufgezeichnet. Nach kurzer Pause zur Schonung der Röntgenröhre wurde Marken- und Herzschattenzeichnung nachkontrolliert und mit der Arbeit begonnen.

Während der ganzen Arbeit wurde die Versuchsperson vom Beobachter im Kreuz festgehalten. Traten nun Änderungen der Herzschattengröße auf, so wurden sie nach vorhergehender genauer Markenkontrolle auf dem Schirm mit verschiedenfarbigen Bleistiften übereinander gezeichnet. Der Arbeitsschluß erfolgte, wenn die Versuchsperson angab, „sie könne absolut nicht mehr" — also bei effektiver Ermüdung.

Nach Arbeitsschluß, d. h. nach 8—40 Minuten, wurde die Herzschattengröße noch etwa 5 Minuten weiter beobachtet und markiert. Zur genauen Prüfung der Herzschattenänderungen war hinter dem ersten Beobachter und Zeichner ein zweiter Beobachter aufgestellt, der die Deckung der Kontrollmarken, die Veränderungen des linken und rechten Herzschattenrandes zu verfolgen hatte. Gezeichnet wurde nur bei exakt gleichem Zwerchfellstand, wenn das exspiratorisch auf-

steigende Zwerchfell die beim ersten Versuch in leichter Inspirationsstellung eingezeichnete Kontur schnitt.

Vom dritten Mitarbeiter wurden während des Versuches Blutdruck und Puls gemessen. Die Messung des Blutdrucks erfolgte nach Riva-Rocci, wobei das Mittel aus den Maximalwerten zweier unmittelbar aufeinander folgender Beobachtungen gewählt wurde. Der Arbeitstisch dieses dritten Mitarbeiters war durch eine abgeblendete rote Lampe schwach erleuchtet.

Kritik der Methoden.

Zur Wahl der Teleröntgenographie oder der Röntgenographie mit Buckyblende statt der von früheren Bearbeitern des Themas angewandten Orthodiagraphie veranlaßte uns die Tatsache, daß man nur bei diesen beiden röntgenographischen Verfahren die oben gestellten Anforderungen erfüllen kann. Nur so kann die Lage der Marken dauernd übersehen und kontrolliert und das Spiel des Zwerchfells sorgfältig genug verfolgt werden. Nur mit diesen Methoden hat man den Überblick, der es erlaubt, den raschen Wechsel der Herzschattengröße zu beobachten und zeichnerisch festzuhalten. Bei Orthodiagraphie wäre, wie Köhler („Teleröntgenographie des Herzens", Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 5, 186—190) ausgeführt hat, ein so rasches Arbeiten gar nicht möglich. „Ein Orthodiagramm ist aus lauter Punkten zusammengesetzt, von denen jeder am Ende der Diastole ... markiert ist. Diese Diastolen werden dann schlecht und recht miteinander verbunden. Je mehr Punkte man aufgezeichnet hat, desto vollkommener ist natürlich das Orthodiagramm, desto längere Zeit beansprucht aber auch das Verfahren." „Eher könne", wie er fortfährt, „eine geschickte und geübte Hand die kompliziert gekrümmten Umrisse mit einer Bogenlinie umfahren."

Aus denselben Erwägungen haben wir auf eine Anwendung der Telephotographie verzichtet; denn auch hierbei ist eine Kontrolle der Marken und das unbedingt nötige Einhalten des gleichen Zwerchfellstandes ausgeschlossen.

Die Gründe, die uns veranlaßten, in einer Reihe von Fällen die Buckyblende anzuwenden, sind folgende:

Bei unseren Vergleichsaufnahmen war Fernbeobachtung nicht unbedingt erforderlich, weil es nicht auf unmittelbare Beobachtung der wahren Herzgröße, sondern auf die Beobachtung größerer Schwankungen ankam, die vollkommen ausreichend vollzogen werden konnte, da die Versuchsperson dauernd in der gleichen Lage zwischen Röhre und Schirm gehalten wurde. Zudem konnte mittels eines Proportionalitätsschlüssels auch bei den Beobachtungen mit Buckyblende jederzeit die wahre Herzgröße und deren Änderungen errechnet werden. Die Vor-



teile, die die Anwendung der Buckyblende brachte, waren dafür recht beträchtliche:

1. Wegen Abblendung der Sekundärstrahlen waren die Herzumrisse wesentlich schärfer sichtbar. Besonders die so wichtige linke untere Herzschattenkontur konnte in der Magenblase weitgehend, öfters fast bis zur Medianlinie verfolgt werden.

2. Wegen der Felderung des Bildes mit Buckyblende wurde die Beobachtung und Einzeichnung der Herzgrößenänderung erheblich erleichtert.

3. Die Wirbelsäulenkonturen traten deutlich sichtbar hervor. Es konnte dadurch eine evtl. Skoliose sofort festgestellt werden. Wir zeichneten deshalb bei Anwendung der Buckyblende auch den Wirbelsäulenschatten ein, so daß wir durch die Kontrolle der Wirbelsäule und der Markendeckung eine doppelte Sicherheit für das Gleichbleiben der Thoraxhaltung hatten.

Die Auswertung.

Die Auswertung der so entstandenen Serienzeichnungen geschah auf folgende Weise:

Die Medianlinie wurde gewonnen, indem aus der Wirbelsäulenmittellinie und der durch Aufeinanderlegen der Thoraxkonturen entstandenen Mittellinie das Mittel genommen wurde.

Sodann wurden die oberen und unteren Herzschattenränder entsprechend dem Vorgehen von Geigel mit zwei gemeinsamen Bogen verbunden. Wir gebrauchten dabei noch die besondere Vorsicht, den oberen Verbindungsbogen stets so zu führen, daß er unmittelbar in die Kontur des linken Ventrikels überging. Aus der zu planimetrierenden Herzfläche fiel dadurch der linke Vorhofbogen heraus, der, wie auch der Pulmonalbogen, häufig nur höchst undeutlich abzugrenzen war, so daß er für die Ausmessung nicht verwendet werden konnte. Zur zahlenmäßigen Wiedergabe des subjektiven Eindrucks der einzelnen Herzflächenänderungen wurden die Flächendifferenzen und die Gesamtfläche planimetriert. Die planimetrische Messung dieser Schattendifferenzen konnte dabei um so eher angewandt werden, als ja die gemeinsame mittlere Fläche des Herzschattens für alle einzelnen Bilder eines Versuches gleichblieb. Dadurch blieben die Fehlerquellen, die sonst durch die jedesmalige Neuzeichnung der oberen und unteren Verbindungsbögen hätten entstehen müssen, ausgeschaltet.

Um trotz der verschiedenen Röhrenabstände bei Anwendung der Buckyblende einerseits und Teleröntgenographie andrerseits eine einheitliche Vergleichung der Herzbefunde zu ermöglichen, wurden die jeweiligen Herzmaße entsprechend einem Vorschlag von Geigel durch einen Proportionalitätsschlüssel auf ein Einheitsmaß (x) reduziert. Be-

stimmt wurden jeweils die Abstände: Röhrenfokus-Schirm (a) und Röhrenfokus randbildende Herzkontur (b). Danach wurden die Herzschattenmaße auf dem Schirm (s) auf die wahren Herzschattenmaße (x) reduziert, entsprechend der Proportion:

$$a : b = s : x .$$

Beispiele.

Wir geben nun 26 Beispiele unserer 46 Arbeitsversuche wieder, in folgende Gruppen geordnet:

A. Herzgrößenzunahme bei Beginn der Arbeit (15, 22, 26, 29, 34, 35, 36).

B. Gleichbleiben der Herzschattengröße bei Beginn der Arbeit (14, 16, 20, 25, 30, 39).

C. Abnahme bei Beginn der Arbeit (17, 21, 23, 31, 37, 40).

D. Langdauernde Arbeitsversuche (13, 19, 28).

E. Arbeitsversuche mit Adrenalininjektionen (41, 42, 43, 44).

Gruppe A.

29.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm: Einheitsmaß	Herzgröße in qcm: + Zunahme − Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes: + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes: + nach rechts	
0	101	0	125	100	0	0	
1	Beginn der Arbeit						
1,5	104,5	+3,5			+3,5	0	
2			120				
	Arbeitsunterbrechung von 15 Minuten						
18	101	0	120	100	0	0	
18,5	102,5	+1,5			+1,5	0	
19			135	120			
20	100	—1,0			—1,0	0	Von 20. bis 26. Mi-
25			123				nute Aussetzen der
27	100	—1,0			—1,0	0	Röntgenbeobach-
28	96,5	—4,5	110	100	—4,5	0	tung.
29		—4,5			—4,5	0	
31	102,8	+1,8	125	116	+1,8	0	
33	96,5	—4,5	110	100	—4,5	0	
34,5	98,5	—2,5	122	126	—2,5	0	
36	98,5	—2,5	123	100	—2,5	0	
38	102,8	+1,8	130	112	+1,8	0	
38,7	Ende der Arbeit						
39	102,8	+1,8			+1,8	0	
41	101	0	123		0	0	

15.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm: Einheitsmaß	Herzgröße in qcm: + Zu- – Abnahme	Blutdruck	Pulszahl	Verschiebungen des linken Herzrandes: + nach rechts	Verschiebungen des rechten Herzrandes: + nach links
—2			116	80		
0	105	0	89	84	0	0
+1	Beginn der Arbeit					
1,5	106	+1			+1	0
2	107,5	+2,5	107	82	+2,5	0
3,5	102	—3			—3	0
4			107	92		
6	103	—2	109	88	—2	0
7,5	105,5	+0,5			+0,5	0
8			117	88		
9	107,5	+2,5	117	96	+2,5	0
9,8	Ende der Arbeit					
10,5	102	—3	97	96	—3	0
11			111	88		
12	105	—1			—1	0
12,5	102	—3			—3	0

22.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm: Einheitsmaß	Herzgröße in qcm: + Zunahme – Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes: + nach links — nach rechts	Verschiebungen des rechten Herzrandes: + nach rechts — nach links
—3			95	90		
—2			85	84		
—1						
—0,5	85					
0,5		0	88	84	0	0
	Beginn der Arbeit					
1	88	+3	56	90	+3	0
2,0	90,5	+5,5	104	90	+5,5	0
3			102	90		
4	90,5	+5,5	95	104	+5,5	0
5	89,5	+4,5	110	102	+8	—3,5
5,5	87	+2,0			+2	0
6			102	102		
	Ende der Arbeit					
6,5	81	—4,0			—2	—2
7			96	96		
7,5	87	+2,0			+2	0
8	85	0,0	80	96	0	0

26.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm	+ Zunahme – Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes + nach links —nach rechts	Verschiebungen des rechten Herzrandes + nach rechts — nach links
—2			105	88		
—1	85	0	103	92	0	0
0			108			
0,3	Beginn der Arbeit					
1	87	+2	103	96	+2	0
3	87	+2	103		+2	0
4				92		
5			115			
6	87	+2		104	+2	0
7	83,5	—1,5	113	104	+0,5	—2
7,5	83,5	Arbeitsende				
8		—1,5	97	94	+0,5	—2
8,5		0			+2	—2
9	82	—3	117	94	0	—3
9,5	81,5	—3,5			—1,5	—2
10	82	—3,0	111	92	0	—3

34.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm Einheitsmaß	+ Zunahme – Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes + nach rechts
0	89	0	103	96	0	0
1	Beginn der Arbeit				0	+3
1,5	92,5	+3,5			+0,5	+3
2			102	100		
4	92,5	+3,5			+0,5	+3
5			112	100		
5,5	92,5	+3,5			+0,5	+3
6			98	100		
6 5	89	0,0			0	0
7			96	100		
7,5	85	—3			—1,5	—1,5
8	87,5	—1,5			0	—1,5
9	87,5	—1,5	87	100	0	—1,5
10	89	0,0			0	0
12	Elektr. Schlag		103	96		
14	89	0,0	88	96	0	0
16	89	0,0	92	100	0	0
17	Ende der Arbeit					
17,5	85,5	—3,5			—4,5	+1
18			32	100		
19	89,5	+0,5	87	100	+0,5	0

35.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm: Einheitsmaß	Herzgröße in qcm: + Zunahme – Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes: + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes: + nach rechts
0	98	0,0	119	92	0	0
1	98	0,0		100		
1,5	Beginn der Arbeit					
2	100,2	+2,5	115	100	+2,5	0
3	100,2	+2,5	118	100		
4	100,2	+2,5	128	100	+2,5	0
5	100,2	+2,5	121	100	+5	—2,5
6			121	100		
7			121	100		
7,5	97	—1,0			+1,5	—2,5
8			120			
8,5	98	0,0			+2,5	
9	Schluß der Arbeit					
9,5	91	—7,0			—4,5	—2,5
10				100		
11,5	95,5	—2,5			0	—2,5
12	98	0,0	115		0	0

36.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm: Einheitsmaß	Herzgröße in qcm: + Zunahme – Abnahme	Blutdruck	Pulszahl	Verschiebungen des linken Herzrandes: + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes: + nach rechts
0			125	116		
1,5	88	0			0	0
2			119	116		
2,5	Beginn der Arbeit					
3	84,5	+3,5	119	124	+3,5	0
4			125			
4,5	87,5	—0,5			—0,5	0
5	87,5	—0,5		120	—0,5	0
5,5	86,5	—1,5			—1,5	0
6			131			
7	87	—1,0		126	—1,0	0
7,5	86	—2,0			—2,0	0
8	88	0	131	150		
8,5	Ende der Arbeit					
9	90	+2,0	115		+2,0	0
11	86	—2,0	105		—2,0	0
12	90	+2,0	119	130	+2,0	0

Gruppe B.

14.

Zeit in Min.	Herzgrößen in qcm: Einheitsmaß	+ Zunahme — Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes: + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes: + nach rechts
—2			113	86		
0	98	0,0	113	92	0	0
0,7			Arbeitsbeginn			
2	98	0,0	82	88	+3	—3
3	98	0,0				
4	98	0,0	120	80		
6	98	0,0	120	106	+3	—3
8	97	—1	112	88	—1	—1
9			136	100		
9,5			Arbeitsschluß			
10	93	—5	116	88	—5	—0,5
11			117	88		
12	95	—3	109	80	—3	—0,5

16

Zeit in Min.	Herzgrößen in qcm: Einheitsmaß	+ Zunahme — Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes: + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes: + nach rechts
—2			113	84		
—1	88	0,0	115	92	0	0
0			Arbeitsbeginn			
1	88	0,0			0	0
2			113	92		
3	88	0,0	122			
4				96		
5	86,5	—1,5			—1,5	0
6	85,5	—2,5	131	96	—5,5	+3
7	86	—1,5			—4,5	+3
8	88,5	+0,5	115	109	+0,5	+0
8,7			Arbeitsschluß			
9	87	—1	130	117	—1	0
9,5				84		
10	88,5	+0,5	115	88	+0,5	0
11			97	88	0	+3
12	86	—2	105	88	—5	+3
13	86	—2	104	84	—5	+3

20.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm: Einheitsmaß	Herzgröße in qcm: — Abnahme + Zunahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes: + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes: + nach rechts
—4			97	80		
—2			97	80		
—1	91	0,0			0	0
0			92	96		
0,2			Arbeitsbeginn			
1	91	0,0			0	0
2			92	84		
3	93,5	+2,5	82	83	+2,5	0
4	93,5	+2,5				
5	88	—3			+1,0	—4
6	90,5	—0,5	91	88	+1	—1,5
7			93	84	+1	—1,5
8	88,5	—2,5			—1,0	—1,5
9			91	80		
9,3			Arbeitsende			
10	91	0,0	85	80	0	0
11	88,5	—2,5			—2,5	0
12			83	83		

25.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm: Einheitsmaß	Herzgröße in qcm: — Abnahme + Zunahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes: + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes: + nach rechts
—6			128	100		
—4			132	104		
—2			120	120		
—1	93	0,0			0,0	0
0			120	120		
0,2			Arbeitsbeginn			
1	93	0,0	132	140	0,0	0
2	93	0,0	135	150		0
3	93	0,0	122			
4			120	135		
4,5	90	—3			—3	0
5			132	198		
6	90	—3			—3	0
6,5	Arbeitsende		132	141	0,0	0
7	93	0,0	100	129	0,0	0



30.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm Einheitsmaß	— Abnahme + Zunahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes + nach rechts
0	87,5	0,0	120	80	0	0
1,5			Arbeitsbeginn			
2	88	+0,5	153	94	+0,5	0
3,5	88	+0,5				
5,5	90,5	+3	163	100	+3,0	0
7	88,5	+1	138	96	+4	—3
8	88,5	+1	138	96	+4	—3
9	87,5	0,0	132	106	0	0
9,7			Arbeitsende			
10			123	94		
10,5	78	—8,5			—8,5	0
11,5	78	—8,5			—8 5	0

39.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm Einheitsmaß	— Abnahme + Zunahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes + nach rechts
1	90	68				
3	92	0,0	115	68	0	0
3,7			Arbeitsbeginn			
4	92,5	+0,5	115	68	+2,5	—2,0
5				96		
6	92,5	+0,5	125	100	+2,5	—2,0
7,5	86	—4,0			—2,0	—2,0
8	84	—6,0	135	100	—2,0	—4,0
8,5			Arbeitsschluß			
9	84	—6,0	120	80	—2,0	—4,0
10	88	—2,0	115		+2,0	—4,0
11	90	0,0	111	76	0,0	0,0

Gruppe C.

17.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm: Einheitsmaß	Herzgröße in qcm: + Zunahme − Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes: + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes: + nach rechts	
—2			120	100			
0	99	0,0	123	104	0	0	
1			Arbeitsbeginn				
1,5	99	0,0			0	0	
2			123	128			
3,5	97	—2			—2	0	
4			121	124			
5			118				
6	99	0,0			0,0	0	
7	99	0,0	110	128	0,0	0	
8		0,0	138	132*			
8,6			Arbeitsschluß				
9	94,5	—5,5	118	120	—5,5	0	
10	94,5	—5,5	136	108	—5,5	0	
11	89	—10,0	Vena cava sup. stark aufgebaucht				Äther!
12			103	122	—10,0	0	
12,5	95,5	—3,5			—3,5	0	
13			123	120			

21.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm: Einheitsmaß	Herzgröße in qcm: + Zunahme − Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes	Verschiebungen des rechten Herzrandes
—2			123	80		
—0,5	106	0,0			0,0	0
0			135	108		
0,5			Arbeitsbeginn			
1	105	—1		92	—1	0
2	105	—1	139		—1	0
3	106,5	+0,5	127		+0,5	0
4	106	0,0	135	100	0,0	0
5	106	0,0	149	100	0,0	0
5,5			Arbeitsschluß			
6	108	—2	125	100	—2,0	0

23.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm	+ Zunahme – Abnahme	Blut-druck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes + nach rechts	
—4			125	80			
—3			97	88			
—2			97	80			
—1	93	0,0	97	80	0	0	
0,5			Arbeitsbeginn				
1	86	—7			—7		
2	89,5	—3,5	112	96	—3,5	0	
4	93	0,0	104	96	0,0	0	
6	90	—3,0	113	112	—3,0	0	
7	93	—3,5	109		—3,5		
8		0,0	129	100	0,0	0	Äther!
8,5			Arbeitsschluß				
9	88	—5	105	96		0	
11			117	92	—5		

31.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm	+ Zunahme – Abnahme	Blut-druck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes + nach rechts
0	97	0,0	103	80	0	0
0,8			Arbeitsbeginn			
1,3				98		
1,5	93	—4	111	120	+4	—8
2,5	94	—3			+6	—9
4	94	—3	186	120		
4,5	94	—3			+5	—8
5,5	Arbeitsende		100			
6	90	—7	98		0,0	—7
6,5				116		—6 5
7	88,5	—8,5	95	80	—2,0	—6,5
8	88,5	—8,5			—2	—6,5
10			98	98		

37.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm Einheitsmaß	Herzgröße in qcm + Zunahme – Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes + nach rechts
0	92	0,0	130	120	0	0
0,5			Arbeitsbeginn			
1,5	91	—1,0	130	120	+2,0	—3,0
2			123			
3	91	—1,0	133	136	+2,0	—3,0
4	91	—1,0	133	130	+2,0	—3,0
4,5	91	—1,0				
5,0	90,5	—1,5	132		+4,0	—5,5
5,5				132		
6			105	127		
6,5	88,5	—3,5			+2,0	—5,5
7						—6,0
7,5	91,5	+0,5			+6,0	—5,5
8			123			
8,5	91	—1,0	122	139	+7,0	—6,0
9			122			—8,0
10	93	+1	131	150	+7,0	—6,0
11,0	91	—1			+7,0	—8,0
11,7			Arbeitsschluß			
12	89,5	—2,5	131	150	—3	+0,5
13,5	89,5	—2,5			—0,5	—2,0
14	89,5	—2,5	128	150	—0,5	—2,0

40.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm Einheitsmaß	Herzgröße in qcm + Zunahme – Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes + nach rechts
—4			140			
—2			135			
0	100	0,0	100	125	0	0
1,5			Arbeitsbeginn			
2	100	0,0			+2,0	—2,0
3			140	107		
4	98	—2	140	120	0,0	—2,0
5	95	—5	138		—1,0	—4,0
6	90	—10,0		128	—8,0	—2,0
7			132	122		
7,3	96	—4,0			—0,0	—4,0
7,7			Arbeitsende			
8,3	95	—5,0	115	96	—4,0	—1,0
8,5						—2,0
9	96,5	—3,5	120	96	—1,5	—2,0

Gruppe D.

13.

Zeit in Min.	Herzgrößen in qcm	Herzgrößen – Abnahme + Zunahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes + nach rechts
—2			100	96	0	0
0	90	0	98	88	0	0
1,5			Beginn der Arbeit			
3	90,5	+0,5	120	88	+2	—1,5
5	87	—3,0	113	100	+2	—5
6	88	—2,0			+3	—5
8	88	—2,0			+2	—4
9			120	104		
10	88	—2,0			+3	—5
11			121			
12	85	—5	107	112	—1	+4
13	92	+2	118	111	+2	0
15	88,5	—1,5	122	96	—1,5	0
16						—4
16,5	84,5	—5,5			—1,5	—4
			Ende der Arbeit			
18	84,5	—5,5	116	121	0	—1,5
18,5	83,5	—6,5			—6,5	0
19			109	113		
20	83,5	—6,5			—6,5	0
21			108	96		
22	87	—3			—3	0

19.

Zeit in Min.	Herzgrößen in qcm Einheitsmaß	Herzgrößen – Abnahme + Zunahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes + nach rechts
0			114	124	0	0
1	91	0				
2			109	120		
4	91	0	109	100		
4,5			Beginn der Arbeit			
5	91	0	110	100	0	0
6	91	0	95	136	0	0
7	91	0	111	124	0	0
8	89,5	—1,5	106	120	+0,5	—2
10	92	+1,0	108	132	+4	—2
11	93	+2,0			+4	—2
12	93	+2,0	102	132	+4	—2
13	92,5	+1,5	103	128	+1,5	0
14	92,5	+1,5	103	124	+1,5	0
15	92,5	+1,5	98	134		
17	95	+4,0	109	166	+4	0
17,5			Ende der Arbeit			
18	92,5	+1,5	104	120	+1,5	0
20	92,5	+1,5	92	120	+1,5	0

28.

Zeit in Min.	Herzgrößen in qcm Einheitsmaß	— Abnahme + Zunahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes + nach links	rechten Herzrandes + nach rechts	
—3			112	70			
—1	92	0					
0			95	70			
0,5			Beginn der Arbeit				
1			105	73	0	0	
1,5	93	+1,0		74	+4	—3	
3			103		+4	—3	
5	93	+1,0	107		+4	—3	
7	90	—2,0	109	68	+2,5	—4,5	
9	90	—2,0	107	68	+2,5	—4,5	
11	90	—2,0	105		+2,5	—4,5	
13	90	—2,0	105	70	+2,5	—4,5	
17			105				
18	90	—2,0					
20	90	—2,0	105	80	+2,5	—4,5	
20,5	94,5	+2,5			+4	—2	„Ich will doch endlich einmal schlapp werden."
21	90	—2,0	105	80	+2,5	—4,5	
24			105	76	+2,5	—4,5	
25	90	—2,0			+2,5	—4,5	
28			116		+2,5	—4,5	
30,5	90	—2,0	120	80	+2,5	—4,5	
35	90	—2,0	125	76	+2,5	—4,5	
38	90	—2,0	125	72	+2,5	—4,5	
40	89,5	—2,5	105	76	+0,5	—3	
41	90	—2,0	125		+2,5	—4,5	
41,5			Ende der Arbeit				
42	88,5	—3,5	105	76	—0,5	—3	
43	89	—3			0	—3	
44			108	76			

Gruppe E.

41.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm Einheitsmaß	+ Zunahme — Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes + nach links	rechten Herzrandes + nach rechts	
—7			105	92			
—6			105				
—5			125	104			Adrenalininjection
—3			118	102			0,001!

41. (Fortsetzung.)

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm: Einheitsmaß	Herzgröße in qcm: + Zunahme — Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes: + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes: + nach rechts	
—2				94			
0			121			0	Versuchsbeginn
1	92	0,0			0	0	
2			123	105			
3	92	0,0					
4			121	115			
5	94	+2	148	152	+2	0	
5,5			Arbeitsbeginn				
6	91	—1	114		+2	—3	
7			132				
8	91	—1	135	135	+2	—3	
10	91	—1	152		+2	—3	
11	90	—2	152	128	+1	—3	
12	89,5	—2,5	163	120	+0,5	—3	
14	87,5	—4,5	158	98	—1,5	—3	
15	86	—6,0			—3,0	—3	
16		—6,0	132	80	—3	—3	
16,5			Arbeitsschluß				
16,7					+0,5	—3,0	
17	89,5	—2,5	150	94	+0,5	—3,0	
18			135	80			

42.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm: Einheitsmaß	Herzgröße in qcm: + Zunahme — Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes: + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes: + nach rechts	
0			125	68			0,001 Adrenalin!
1			132				
2			130	72			
3	98	0,0					
4			132	76	0	0	
5	94	—4	135	68	—4	0	
6			140	68			
7	94	—4		64	—4	0	
8			Arbeitsbeginn				
9			145			+1,5	
10	91,5	—3,5	140	100	—5	+1,5	
11	93,5	—4.5	150	112	—6	+1,5	
12			150				
13	93,5	—4,5			—6	+1,5	
14	93,5	—4,0	145	108	—4,0	0	
15	92	—6,0	160	80	—6,0	0	
15,5			Arbeitsschluß				
16	100	+2	148		+2	0	
17	97	—1	135	76	—1	0	
18	98	0,0	135	92	0	0	

43.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm Einheitsmaß	+ Zunahme − Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes + nach rechts	
—5			110	97			0,001 Adrenalin!
—1			110	88			
+1			115	92			Versuchsbeginn
5	96	0,0	117	88	0	0	
8			120				
10				100			
11	96	0,0			0	0	
14	93	—3	120	80	—3	0	
14,5			Arbeitsbeginn				
15	96	0,0	125	104	0	0	
16	93	—3			—3	0	
17	90	—6	130		—6	0	
18				112			
19	90	—6,0			—6	0	
20	94	—2		108	—1,0	—1,0	
21			130				
22	91	—5		104	—4,0	—1,0	
24			125				
24,5	91	—5			—4	—1,0	
25			135	104			
26	93,5	—2,5	140	120	—1,5	—1,0	Pfeifen!
27	91	—5		132	—4	—1,0	
28	89	—7	125	112	—6	—1,0	
29				108			
29,5			Arbeitsschluß				
30	89	—7	120	112	—6	—1,0	
31	94	—2	120	112	—1	—1,0	
32	91,5	—5,5	123		—4,5	—1,0	

44.

Zeit in Min.	Herzgröße in qcm Einheitsmaß	+ Zunahme − Abnahme	Blutdruck	Puls	Verschiebungen des linken Herzrandes + nach links	Verschiebungen des rechten Herzrandes + nach rechts	
0	100	0,0	125	88	0	0	0,001 Adrenalin!
2	101	+1	120	104	+3	−2	
4	104	+4	130	112	+6	−2	Versuchspers.liegend
4,5			Arbeitsbeginn				
5	97	−3	140		−1	−2	
6	90	−10	145	132	−5	−5,0	
7			145	145			
7,5	101	+1	135	135	+6	−0,5	
			Arbeitsende				
8	101	+1			+1,5	−0,5	
9	105,5	+5,5	132	124	+6,0	−0,5	
10			132				
11	107	+7	123	112	+6	+1,0	
13	98	−2	127	118	0,0	−2,0	

Ergebnisse.

Ein Blick auf diese Beispiele ergibt, wie wechselnd die Herzgröße während und nach der Arbeit sich verhält. Dieser Wechsel während der Arbeit ist um so weniger verwunderlich, als wir uns immer wieder überzeugen mußten, daß schon deutliche Schwankungen der Herzgröße in der Ruhe vor Beginn der Arbeit festzustellen waren. Durch diesen Wechsel vor Beginn der Arbeit verlieren statistische Feststellungen über Verkleinerung oder Vergrößerung des Herzschattens während der Arbeit ihren absoluten Wert.

Wenn wir trotzdem nachfolgend noch eine summarische Übersicht über unsere Versuche geben, so geschieht es im vollen Bewußtsein der nur relativen Bedeutung dieser Zahlen. Wir führen diese Prozentverhältnisse nur darum überhaupt an, um einen gewissen Vergleich mit den Angaben früherer Autoren zu ermöglichen.

Wir fanden bei unseren 46 Arbeitsversuchen, daß die Herzgröße während der Arbeit in 15% der Fälle dauernd größer als die Ruhelage war, in 25% der Fälle dauernd kleiner, in 60% wechselnd zwischen Vergrößerung und Verkleinerung. Sie schwankte also in der Mehrzahl der Fälle hin und her.

Nach Schluß der Arbeit waren die Verhältnisse folgende: In 75% der Fälle war die Herzschattengröße ausschließlich kleiner als die Ruhelage, in 7% der Fälle ausschließlich größer als in der Ruhelage und in 18% der Fälle schwankte sie zwischen Vergrößerung und Verkleinerung gegenüber der Ruhelage. Unmittelbar nach der Arbeit finden wir also die Herzschattengröße in der Mehrzahl der Fälle entschieden verkleinert; während der nächstfolgenden Minuten sehen wir sie dann mit ziemlicher Regelmäßigkeit der alten Größe sich nähern.

Dagegen stehen wir durchaus unter dem Eindruck, daß die Herzschattengröße während der Arbeit einem bunten Wechsel unterworfen ist. Immer wieder versuchten wir, auch in diesem Wechsel eine Gesetzmäßigkeit zu entdecken. Das Nächstliegende war, im Sinne von Moritz eine gewisse Abhängigkeit von Schwankungen des Blutdrucks und der Pulsfrequenz zu suchen, und zwar in der Art, daß Blutdrucksteigerung Herzvergrößerung, Pulsfrequenzzunahme Herzverkleinerung bedingen würde. Es wäre dann also die Herzgröße die Resultante dieser beiden antagonistischen Faktoren gewesen, wie Moritz auf S. 69 und 72 seiner Pathologie des Herzens annimmt.

Wenn man unsere Versuchsprotokolle aufmerksam durchliest, so ergibt sich immer wieder, daß ein solcher Einfluß von Blutdruck und Puls bzw. ein solcher Antagonismus in der Wirkung auf die Herzgröße nicht festzustellen ist. Es finden sich ausgeprägte Beispiele von erheblichen Herzgrößenschwankungen bei fast gleichbleibenden Blutdruck- und Pulsfrequenzwerten (Fall C 23), von Gleichbleiben oder Vergrößerung



des Herzens trotz ganz erheblich steigender Pulsfrequenz (bei gleichbleibenden Blutdruckwerten) (Fall A 36, B 14 u. 39), von starkem Ansteigen des Blutdruckes bei fast gleichem Puls und trotzdem völlig gleichbleibender Herzschattengröße (B 30, C 17). Solche Beispiele lassen sich bei genauer Durchsicht der Versuchsprotokolle beliebig vermehren.

Daß auch für die Herzschattenverkleinerung nach Arbeitsschluß keine Blutdrucksenkung oder Pulsfrequenzbeschleunigung zur Erklärung herangezogen werden kann, ergibt sich aus folgender tabellarischer Übersicht:

Blutdruck nach Arbeitsschluß (gegenüber der Ruhelage)

+ 20 bis + 11	mm Hg :	7,8%	
+ 10 bis + 3,1	mm Hg :	28,2%	84,6% (zwischen + 10 u. — 10).
+ 3,0 bis — 3,0	mm Hg :	30,8%	
— 3,1 bis — 10	mm Hg :	25,6%	
— 11 bis — 20	mm Hg :	5,1%	
— 21 und weniger	mm Hg :	2,5%	

Pulsfrequenz nach Arbeitsschluß (gegenüber der Ruhelage)

+ 40 bis + 30	Schläge pro Min. :	12,8%	
+ 30 bis + 21	Schläge pro Min. :	7,8%	
+ 20 bis + 11	Schläge pro Min. :	15,3%	69,1% (zwischen + 20 und — 3 Schlägen pro Min.)
+ 10 bis + 3,1	Schläge pro Min. :	36 0%	
+ 3,0 bis — 3,0	Schläge pro Min. :	17,8%	
— 3,0 bis — 10,0	Schläge pro Min. :	7,0%	
— 11,0	Schläge pro Min. :	2,5%	

Der Blutdruck war also zur Zeit der Herzschattenverkleinerung in weitaus den meisten Fällen bereits wieder zur Norm zurückgekehrt. Auch die Pulsfrequenz war durchschnittlich nur um ganz unbeträchtliche Werte erhöht, die zur Erklärung der erheblichen Herzschattenverkleinerungen keineswegs ausreichen.

Noch ist darauf aufmerksam zu machen, daß wir außer der Zu- und Abnahme der Herzschattengröße auf Grund von Parallelverschiebungen der Herzränder unzweifelhafte vorübergehende Horizontalverlagerungen des Herzens in nicht weniger als 50% Fällen feststellen konnten. Bis auf ganz wenige Fälle erfolgten diese Horizontalverlagerungen zunächst nach links. Sie prägten sich dadurch aus, daß die ganze Herzkontur einschließlich des rechtsseitigen Gefäßschattenrandes nach links verlagert wurde, wobei meist die ganzen Herzschattenfläche sich gleichzeitig verkleinerte und der Blutdruck sich mehr oder weniger (zwischen 5—30 mm Hg) senkte. Rücklagerungen des Herzens gegen die Ausgangsstellung haben wir des öfteren beobachtet, wie auch aus den betreffenden Spalten der aufgeführten Versuchsprotokolle zu ersehen ist.

Diese Verlagerungen sind wesentlich häufiger und stärker im Liegen,

ein Grund, weshalb wir, wie oben schon erwähnt, auf die Radiographie im Liegen verzichtet haben.

Um den Eintritt der Verlagerungen schon im ersten Augenblick markieren zu können, hatten wir einen zweiten und zeitweise selbst einen dritten Beobachter vor dem Schirm aufgestellt, deren Aufgabe es besonders war, die Bewegungen des rechten Herzrandes bzw. die Markenschatten zu verfolgen. Wir können uns nicht denken, daß es mit orthodiagraphischem Verfahren möglich gewesen sein sollte, das Spiel des Zwerchfells, die genaue Deckung der Marken, die Verschiebungen des linken Herzrandes und endlich auch gleichzeitig die des rechten Herzrandes zu beobachten und bei dem dauernden Wechsel der Herzschattengröße im entscheidenden Moment wieder aufzuzeichnen.

Herzschattengröße und Inhalt des linken Ventrikels.

Wenden wir uns nun der Frage zu, wie weit aus den Änderungen der Herzschattengröße und insbesondere den Änderungen des linken oberen und unteren Herzschattenrandes auf Volumenschwankungen des linken Ventrikels geschlossen werden kann.

Die Ventrikelbewegung geht nach Geigel[1]) so vor sich, daß Herzspitze und Herzbasis als nahezu feste Punkte zu betrachten sind, zwischen denen sich das Gebiet der Atrioventrikulargrenze als am meisten bewegter Punkt hin und her bewegt. Sie rückt bei der Systole nach unten der Spitze zu und stülpt sich bei der Diastole nach der Basis zu über die vom Vorhof herkommende Blutmenge. Hier wird nach Geigels Ansicht das eigentliche Schlagvolumen geleistet.

Unter diesen Voraussetzungen sind die Berechnungen von Schwarz[2]) hinfällig, der lediglich aus den Schwankungen des linken unteren Herzschattens zwischen der systolischen und diastolischen Größe die absurde Größe eines Schlagvolumens von nur 7 cm herausrechnet.

Aus gleichen Gründen ist auch anzunehmen, daß die interessanten telekardiographischen Befunde von Huismans inbezug auf die Volumenschwankungen des linken Ventrikels nur unwesentliche Nebenbefunde geben.

Eben die Atrioventrikulargrenze aber ist im Röntgenbild nicht zu erkennen. Also kann über Schlagvolumen und Füllung des linken Ventrikels durch Röntgendurchleuchtung kein Aufschluß gebracht werden. Wir müssen uns mit dieser Feststellung begnügen.

Es gibt jedoch noch andere Momente, die einen Schluß aus den Änderungen der Herzschattengröße auf die wahren Volumenschwankungen des Herzens und besonders des linken Ventrikels beeinträchtigen.

[1]) Geigel, Lehrbuch der Herzkrankheiten. 1921.

[2]) G. Schwarz, Über röntgenoskopische Messung u. Analyse der Herzkammeraktion. Med. Klin. 1920, S. 947—51.



Dazu gehört die Drehung der Herzspitze, die eine deutliche Veränderung der Herzschattengröße hervorrufen kann, obwohl die wahre Herzgröße dabei gleichbleiben kann. Ebenso ist es auch möglich, daß die wahre Herzgröße in der Tiefe zunimmt, ohne daß dies auf der Herzschattenprojektion frontal zu bemerken ist.

Um dieser Frage nachzugehen, haben wir in einer Reihe von Fällen die Durchleuchtung in sagittaler Strahlenrichtung ausgeführt. Auch in dieser Stellung haben wir gefunden, daß während der Arbeit die Herzschattengröße einem steten Wechsel unterworfen war und daß sie nach der Arbeit meistens zur vorübergehenden Abnahme neigte.

In diesem Zusammenhange müssen wir noch darauf hinweisen, daß der linke Herzrand in etwa $^1/_3$ der Fälle während der Arbeit eine charakteristische Form annahm, die wir als Schnabelform bezeichneten. Sie prägte sich dadurch aus, daß der linke obere Herzschattenrand sich verschmälerte, während gleichzeitig die Herzspitze sich wie ein spitzer Konus vorwölbte. Planimetrisch gemessen waren solche Herzschattenprojektionen gegenüber den voraufgehenden „Ruheherzen" inhaltlich annähernd gleich. Besonders deutlich ließen sich diese Schnabelformen bei unseren Arbeitsversuchen mit Adrenalininjektionen beobachten. Daß diese Schnabelformen mit Volumenschwankungen im linken Ventrikel einhergingen, war mit Sicherheit anzunehmen. Es wäre aber ein vergebliches Unterfangen, diese Volumenschwankungen auf Grund der Veränderungen der Herzschattenprojektion rechnerisch zu erfassen.

Vergleich der Ergebnisse mit denen des Tierexperiments.

Mit großer Bestimmtheit läßt sich feststellen, daß während unserer Versuche niemals so starke Herzgrößenschwankungen eintraten, wie sie nach den Ergebnissen am Tierexperiment zu erwarten waren. Wir sehen am Katzenherzen im Starlingschen Präparat bei Blutdrucksteigerungen von 30 mm Hg (mittlerer Blutdruck der Katze nach Tigerstedt 150 mm Hg) das Ventrikelvolumen um das 3—4fache des Schlagvolumens ansteigen. Besonders klar ist dieses Verhalten aus einer Kurve von Straub ersichtlich.

Um ein Bild zu geben von den tatsächlichen Blutdruckschwankungen während unserer Arbeitsversuche geben wir die nachstehende Tabelle wieder:

Maximale Blutdrucksteigerung während des Versuchs

bis zu	1—10 mm Hg :	21,4%	der Fälle
„ „	11—20 mm Hg :	33,3%	„ „
„ „	21—30 mm Hg :	23,8%	„ „
„ „	31—40 mm Hg :	14,3%	„ „
„ „	41—50 mm Hg :	2,4%	„ „
„ „	51—60 mm Hg :	2,4%	„ „
„ „	61—70 mm Hg :	2,4%	„ „

Bei diesen Blutdrucksteigerungen hätten unbedingt auch bei Röntgendurchleuchtung ganz beträchtliche Zunahmen des Herzvolumens eintreten und sichtbar werden müssen. Begreiflicherweise erwarteten wir sie anfänglich unter dem suggestiven Eindruck der Beobachtungen an Tierversuchen, wie sie von Roy und Adami, Johannsonn, Tigerstedt, Starling, Straub, Socin und de Heer ausgeführt worden sind.

Aber auch bei sorgfältigster Technik und ständiger Kontrolle der Veränderungen durch mindestens zwei Beobachter (während Blutdruck und Pulsfrequenzschwankungen von einem weiteren Mitarbeiter beobachtet und aufgezeichnet wurden) mußten wir immer wieder die Erfahrung machen, daß beim Menschen während der körperlichen Anstrengung trotz erheblicher Blutdrucksteigerungen (auch unter Berücksichtigung des Einflusses einer evtl. Pulsfrequenzzunahme) keine auch nur annähernd dem Tierversuch entsprechende Herzschattenvergrößerung eintrat. Im Gegenteil, gerade bei den ausgiebigsten Blutdrucksteigerungen (von 30 mm Hg und darüber) war niemals eine irgendwie bemerkenswerte Zunahme der Herzschattengröße festzustellen.

Daß einigermaßen starke Herzvolumenschwankungen bei unserer Methode unbedingt zur Beobachtung hätten kommen müssen, konnten wir aus den Ergebnissen folgender Versuche einwandfrei feststellen:

In 11 verschiedenen Versuchen zeichneten wir die Herzschattengröße in Ruhe auf, ließen dann die Versuchsperson tief inspirieren und nun bei geschlossener Glottis eine kräftige Exspirationsbewegung machen. Das Ergebnis dieses Valsavaschen Versuches geht aus folgender Tabelle hervor:

Versuchsperson	Herzschattengröße	Eintretende Abnahme der Herzschattenfläche
Nr. 1	96	—21 qcm
„ 2	101	— 8 „
„ 3	82	—23,5 „ (!)
„ 4	83	— 9,5 „
„ 5	87	—14 „
„ 6	79	—10,5 „
„ 7	93	—15 „
„ 8	74	— 9 „
„ 9	113	— 8 „
„ 10	89	—13 „
„ 11	95	—19 „

Sie zeigt, daß eine erhebliche Abnahme der Herzfläche zu beobachten war[1]). Nur nebenbei sei darauf hingewiesen, daß dieser Versuch ein Beweis ist, daß das Herz auch auf der Höhe seiner Systole ein beträchtliches

[1]) Die Größe der Abnahme ist hauptsächlich abhängig von der Kraft, mit der die Versuchsperson den „Valsava“ auszuführen versteht. Die höchsten Leistungen erhält man bei Medizinern, die wissen, worauf es ankommt.



Restvolumen hat, mit dem es bei ausbleibender weiterer Füllung die nächsten Schlagvolumina zu bestreiten vermag. Daß solche Schlagvolumina allerdings nur einen Bruchteil der normalen Schlagvolumina darstellen, sieht man schon aus der zunehmenden Verkleinerung der Pulsfüllung, die bis zum völligen Verschwinden des Radialpulses führen kann.

Ein ganz ähnliches Verhalten des Herzens konnten wir feststellen, wenn wir um alle 4 Extremitäten an ihren Ansatzstellen Gummibinden legten, die Herzschattenfläche in Ruhe aufzeichneten und nun die Binden bis zur Verhinderung des venösen Rückflusses anzogen, ohne die arterielle Zirkulation aufzuheben. Ein Beispiel der Ergebnisse aus einer Reihe von solchen Versuchen sei beifolgend aufgeführt.

Versuchsperson	Herzschattengröße	Eintretende Abnahme der Herzschattengröße
A	77 qcm	9,5
B	81 „	7,0

Nach diesem Exkurs, der noch einmal die Brauchbarkeit unserer Methode zur exakten Bestimmung der Schwankungen der Herzschattengröße dartut, wollen wir nunmehr eine

Erklärung des Unterschiedes

zwischen klinischer Beobachtung und Tierexperiment versuchen. Unsere Beobachtung solchen Unterschieds steht nicht allein da. Auch Straub betont auf Grund seiner Untersuchungen der Mechanik der Klappenfehler am Starlingschen Präparat aufs nachdrücklichste, daß die Klinik in auffallendem Gegensatz steht zum Tierexperiment. Ebenso spricht sich Geigel dahin aus, daß nach seinen Erfahrungen ein menschliches Herz allen Frankschen Gesetzen entgegen sich unter bestimmten Einwirkungen kräftig kontrahieren könne. Moritz endlich spricht von „Erstarkung des Herzens" unter der Wirkung körperlicher Anstrengung.

Vergleicht man die Versuchsanordnungen, so ergibt sich zunächst, daß im Tierversuch das Großhirn stets ausgeschaltet wurde, sei es durch Narkose, sei es durch Dezerebrierung. Noch weitergehend wurden äußere Einflüsse ausgeschaltet bei Verwendung des Starlingschen Herzlungenpräparates. Bei jeglicher Art solcher Versuchsanordnungen befand sich der Tierkörper während des ganzen Versuchs in völliger Muskelruhe.

Ganz anders verhält es sich bei dem Versuch am Menschen. Der Körper arbeitet angestrengt. Dabei verändert sich in erster Linie die Zusammensetzung des Blutes und damit der Ernährungsflüssigkeit des Herzens, ebenso natürlich auch der nervösen Zentralapparate. Im Tierversuch dagegen, bei dem es sich jeweils um das Studium eines bestimm-



ten Gesetzes handelt, ist die Konstanz der Ernährungsflüssigkeit erste Bedingung. Bei Untersuchungen am arbeitenden Menschen denke man nur daran, welche Mengen verschiedenartiger Stoffwechselprodukte bei körperlicher Anstrengung von den Organen (auch aus den inneren Drüsen) ins Blut ausgeschüttet werden (wohl auch Adrenalin). Den Einfluß gerade des Adrenalins auf den Kreislauf zeigt die Beobachtung, daß kleine Adrenalindosen im Tierversuch eine Abnahme der Herzgröße zur Folge haben trotz gleichzeitiger starker Blutdrucksteigerung (Straub).

Die Stoffwechselprodukte dürften für den Herzmuskel wie für das Herznervensystem von großer Bedeutung (z. B. inotroper, tonotroper) und damit imstande sein, rein mechanische Einflüsse auf das Herz, z. B. die einer peripheren Blutdrucksteigerung, weitgehend umzugestalten.

Außer diesen chemischen und innersekretorischen Einflüssen ist dann auch noch nachdrücklich auf die Wirkung des Großhirns auf die Herztätigkeit hinzuweisen. Es ist bekannt, daß psychische Momente alle körperlichen Funktionen in hohem Maße zu beeinflussen vermögen. Mehrmals mußten wir auf Grund unserer Beobachtungen zu der Überzeugung kommen, daß die Psyche die Schwankungen der Herzschattengröße dominierend beeinflußte. Wir werden über diese interessanten Befunde nach Möglichkeit noch näher berichten.

Die Verschiedenheit der Resultate bei Tier und Mensch liegt auch nicht etwa daran, daß die Blutdrucksteigerung bei unseren arbeitenden Versuchspersonen zu gering gewesen wäre, um eine erhebliche Zunahme der Herzgröße zu bewirken. Das beweisen z. B. die Fälle 30, 17, 41—44.

Der zunächst überraschende Unterschied erklärt sich also leicht, denn beim Menschen kommen als neue Faktoren, die die Herzgröße beeinflussen, die Stoffwechselprodukte der körperlichen Arbeit und die psychischen Momente hinzu.

Es zeigen also unsere Ergebnisse von neuem, daß neben den mechanischen Gesetzen noch zahlreiche andere Komponenten für das Endergebnis beim Menschen maßgebend sind. Sie zeigen, daß beim körperlich sich anstrengenden Menschen biologische und psychische Vorgänge, speziell sympathikotone, inotrope Einflüsse auf Herznerven und Herzmuskel überwiegen, und zwar überwiegen über die rein mechanischen Gesetze, die eine Zunahme des Herzvolumens bei Steigerung des Aortendrucks verlangen.



(Aus der medizinischen Universitätsklinik Leipzig [Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. v. Strümpell].)

Zur Immunbiologie des Typhus.

Klinische und experimentelle Untersuchungen.

Von

Hans Oeller,

Oberarzt der Klinik.

Mit 11 Kurven und 1 Tabelle.

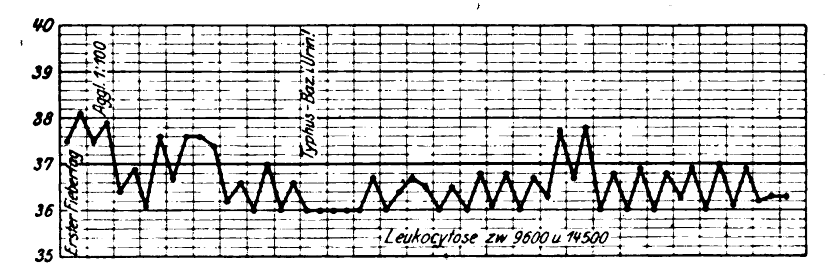
(Eingegangen am 19. Oktober 1921.)

Mit dem diagnostischen Fortschritt hat sich bei den Infektionskrankheiten manches Gebiet erheblich erweitert, da es durch bakteriologische Untersuchungen vielfach gelang, auch für scheinbar völlig uncharakteristische Krankheitsbilder den Zugehörigkeitsbeweis zu einer bestimmten Art zu erbringen. Beim Typhus sind die verschiedenen, oft nur sehr schwer erkennbaren Verlaufsformen größtenteils längst bekannt, doch sind sie noch in keiner Weise Allgemeingut des größeren Ärztekreises geworden. Vielfach wird „der" Typhus erst dann erkannt oder anerkannt, wenn die Infektion bereits so schwere Organveränderungen gesetzt hat, daß sie für uns auch ziemlich leicht klinisch nachweisbar wird. Und doch ist das Gebiet „des" Typhus unendlich viel größer, da sehr viele Krankheitsformen vorkommen, die nach Zustandbild und Fieberkurve überhaupt nicht an Typhus denken lassen und da gerade diese Formen mitunter außerordentlich schwer ätiologisch absolut zu beweisen sind. In früheren Mitteilungen haben wir daher wiederholt auf den Formenreichtum der typhösen Krankheitserscheinungen hingewiesen, der das Gebiet des Typhus ganz erheblich erweitert. Auch wir vertreten durchaus den Standpunkt, daß wir für die Diagnose „Typhus" einen absoluten Beweis verlangen müssen, doch müssen wir umgekehrt — besonders auf Grund unserer Kriegsbeobachtungen und mehrerer in sich geschlossener Endemien — betonen, daß es sicher leichteste Typhuserkrankungen gibt, die in keiner Weise ätiologisch zu fassen sind, abgesehen von ihrer Zugehörigkeit zur Endemie. Gerade derartige Beobachtungen an genau umgrenzbaren Endemien zeigen immer deutlicher, daß die Diagnose des „schweren" Falles, der die Insuffizienserscheinungen der Krankheitsabwehr deutlich ausgesprochen widerspiegelt, meist



außerordentlich leicht ist, daß aber über zahlreiche Übergänge hinweg sichere, durch einen Typhusinfekt hervorgerufene leichteste Krankheitszustände vorkommen, bei denen es sogar schon schwerfällt, den alles umfassenden Begriff „Krankheit an sich“ auszusprechen. Trotzdem gelingt es, auch bei diesen durch die Typhusinfektion bedingten leichtesten Störungen des physiologischen Betriebes mitunter doch noch, den bakteriologischen Beweis zu erbringen. Außerhalb einer Endemie ließen sich bei solchen Fällen immerhin noch Bedenken gegen die Diagnose Typhus-„Erkrankung“ erheben, wie Fälle folgender Art, die wir häufiger sahen, zeigen können:

Vom Endemieherd (ca. 60 Krankheitsfälle) zur Beobachtung eingewiesenes 18jähriges sehr kräftiges Mädchen. Infekttermin ca. 14. VIII. 1920. Leichteste Beschwerden, wie Kopfschmerzen, seit 29. VIII., doch ergibt die ärztliche Überwachung, namentlich die Temperaturmessung, kein Typhusverdachtsmoment. Am 3. IX. bei normaler Temperatur subcutane Injektion von 0,5 Typhusvaccine (prophylaktische Schutzimpfung). Im Anschluß daran Kopfschmerzen, am 5. IX. (Kurvenbeginn) erhöhte Temperatur. Temperaturverlauf der jetzt einsetzenden Krankheit siehe Kurve I, die im Beginn deutlich wellenförmig gegliedert ist. Leichtester Krankheitsverlauf, außer Nackenschmerzen nie besondere Beschwerden, nie Leukopenie. Milz nie zu fühlen, keine Roseolen, Blut und Stuhl dauernd frei von Typhusbacillen, im Urin gelingt der Nachweis von Typhusbacillen am 4. fieberfreien Tag, der vorher bei fast täglicher Untersuchung stets mißlungen ist. Rasche völlige Wiederherstellung, später ein kurzes, eingliedriges, wellenförmiges Rezidiv.



Kurve 1. 18jähr. Mädchen. Leichtester Typhus. Beweis nur durch Typhusbacillen-Ausscheidung durch den Urin und durch die Zugehörigkeit zur Endemie zu erbringen. Keine wesentlichen Krankheitserscheinungen, kaum bettlägerig.

Außerhalb der Endemie würden wir einen derartigen Fall nie als Erkrankung von Typhus anerkennen, ja man würde nach dem gesamten Zustand überhaupt wohl nie auf die Vermutung: Typhusinfekt gekommen sein. Bei dem vielleicht durch besonders günstige Zufälligkeiten dann doch noch entdeckten Nachweis der Bacillenausscheidung durch den Urin läge die bequemere Diagnose „Dauer- oder Gelegenheitsausscheider“ wahrscheinlich viel näher als leichteste Erkrankung.

Wir werden an anderer Stelle eingehender gerade über diese leichtesten Erkrankungen, speziell über ihre nosologische Stellung, zu berichten haben, hier sei nur betont, daß wir sie — im Gegensatz zur Meinung anderer – als Typhus im Sinne des Wortes bezeichnen müssen. Wir gestehen unumwunden zu, daß es vielen bei diesen Fällen zum Teil außerordentlich schwer wird, an echten Typhus zu glauben, da wir durch Schule und übernommenes Herkommen bisher mit „Typhus" ganz bestimmte klinische und namentlich pathologisch-anatomische Vorstellungen verbanden. Doch zeigt es sich gerade hier, wie einseitig wir das Gesamtproblem des Lebenden auf den Erfahrungen am Toten aufgebaut haben. Wir müssen uns nun schon einmal von der pathologisch-anatomisch gewonnenen Vorstellung freimachen, daß jede Typhusinfektion zu dem wohl charakterisierten pathologisch-anatomischen Krankheitsbild des Typhus mit seinen bekannten Lokalisationen führen m u ß. Unsere zahlreichen, eingehendst untersuchten Beobachtungen zwingen uns die größtenteils selbst vom Klinker beweisbare Annahme auf, daß unter besonderen (immunbiologischen) Bedingungen bei einer Typhusinfektion nicht unbedingt das bekannte pathologisch-anatomische Bild entstehen m u ß. Wir wollen hier, ohne die Möglichkeit, unser Beweismaterial ausführlich darstellen zu können, nicht auf pathogenetische Fragen eingehen, betont sei nur, daß die Frage der Pathogenese hier, wo es sich um immunbiologische Fragen handelt, erst in zweiter Linie wichtig ist. Denn unsere Voraussetzungen müssen zutreffen, gleichgültig, welchen Standpunkt man in der Pathogenese des Typhus einnimmt. Hier sei nur besonders hervorgehoben, daß wir die Typhusinfektion mit andersartigen Infekten in e i n e Reihe setzen, die uns deutlich zeigen, daß nur unter besonders ungünstigen immunbiologischen Verhältnissen das am Sektionstisch zu sehende pathologisch-anatomische Bild entsteht, während bei einer großen Zahl anderer Fälle dank einer überlegenen Abwehr ein ganz anderes Bild entstehen kann.

Diese Auffassung begegnet heute von pathologisch-anatomischer Seite sicher noch größtem Widerspruch, doch lehrt uns eine langjährige Beschäftigung mit dem Problem der Infektionskrankheiten, speziell dem Typhus, daß die alten, auf der pathologischen Anatomie fußenden Anschauungen bei weitem nicht mehr hinreichen, das Gesamtgebiet einer Infektionskrankheit auch nur einigermaßen verständlich zu machen.

Wesentlich Neues können wir für das Typhusproblem von der pathologischen Anatomie nicht mehr erwarten, wenn nicht auch hier neue, an anderer Stelle später zu besprechende Fragestellungen leitend werden. Denn der Anatom bekommt ja doch nur e i n e Erscheinungsform des Typhus, den Mißerfolg der Abwehr, aber nicht den Typhus als Gesamtheit zu sehen. Ganz ebenso wird ein entwicklungsfähiger Gesichtspunkt



auch von der bisherigen klinischen Betrachtungsweise der Infektionskrankheiten nicht mehr zu erwarten sein, auch wenn wir weiterhin unsere „tausendfältige" Erfahrung nochmals vervielfältigen könnten. Für den Kliniker handelt es sich weiterhin nicht darum, Einzelfälle zu sammeln und die Erfahrungen gewissermaßen aufeinander zu häufen, heute gilt es, die geeigneten Gruppen von Fällen nebeneinander zu reihen, um so schließlich eine ununterbrochene Kette von der Immunität zum tödlichen Falle herzustellen. Wir müssen durch neue Fragestellungen, die anfangs natürlich angreifbar sind, den toten Punkt zu überwinden versuchen, auf den uns die fast ausschließlich pathologisch-anatomische Betrachtungsweise geführt hat.

Hier mußte das Studium am Lebenden, die Biologie einsetzen, die, über der Klinik, Pathologie und Bakteriologie stehend und die Grenzen der Leistungsfähigkeit der einzelnen Teilgebiete erkennend, die Erfahrungen aller in notwendige Beziehung setzt. Denn auch das umfassendste Wissen und die größte Erfahrung auf einem Teilgebiet der Medizin ergibt noch keinen Sinn für das Gesamtproblem. Für den Biologen gilt es, das Wissen und das von den Teilgebieten Erreichte zu organisieren und der veränderlichen Erscheinung eine Idee zugrunde zu legen.

So ist für uns das Probelm der Infektionskrankheiten, gleichgültig ob es Pneumonie, Typhus, Influenza heißt, ein Problem der Form geworden. Es ist beim Typhus im Gegensatz zur Tuberkulose vom Pathologen nicht erfaßbar und wird für ihn auch nie ganz erfaßbar werden, da der Typhusbacillus unter besonders günstigen Abwehrverhältnissen zu einem relativ harmlosen Infektionskeim herabgedrückt wird. Wir sind daher auf die Erfassung klinisch wohl charakterisierter Formen angewiesen, denen allerdings der letzte Beweis, der Nachweis der gesetzten formalen Veränderungen fehlt. Der Kliniker kann bei derartigen Abgrenzungen trotz zunehmender Erfahrung zweifellos vielfach noch irren und diesen oder jenen Fall einmal falsch deuten, auf Einzelfälle kommt es aber auf dieser Suche nach dem gemeinsamen, alle Verschiedenheiten verbindenden Geschehen nicht ausschließlich an. Die untereinander scheinbar so sehr differenten klinischen Erscheinungsformen sind so charakteristisch, die Wiederkehr und das Zusammentreffen der einzelnen Symptome so regelmäßig, daß man die Berechtigung derartigen klinischen Vorgehens unmöglich mehr bestreiten kann.

Auf die Abgrenzung der einzelnen Formen selbst, auf die wir früher schon wiederholt hinwiesen, sei nicht eingegangen, hier sei nur zusammenfassend hervorgehoben, daß wir nicht mehr einfach bequemerweise in typische und atypische Fälle trennen dürfen, sondern daß wir gerade das Wesen dieser atypischen Fälle herausarbeiten müssen, um aus ihrer Gegenüberstellung zu den typischen Formen zu lernen. Bei genauer

Untersuchung und Bewertung erkennen wir dann in diesen Atypien den Ausdruck für die Fähigkeit des infizierten Organismus, den Infekt zu beherrschen, seine allgemeine Ausbreitung zu verhindern oder wenigstens zu beschränken und durch tiefgreifende Veränderung der beim Abwehrkampf entstehenden zelligen und bakteriellen Zerfallsprodukte einen schweren Vergiftungszustand zu vermeiden. Diesen stellten wir die Fälle der typischen Art gegenüber, bei denen sowohl die klinische wie bakteriologische Diagnose leicht gelingt, und bei denen alles darauf hinweist, daß der Organismus die Ausbreitung der Infektion nicht mehr beschränken und das Auftreten hemmend wirkender Gifte nicht mehr verhindern kann.

Immunbiologisches Problem.

Damit war das Formproblem auch beim Typhus ein immunbiologisches Problem geworden, das sich auf dem Umwege über die Beobachtungen beim Schutzgeimpften immer deutlicher stellte. Wenngleich eine strengere immunbiologische Fassung schon früher z. B. von Jürgens, namentlich auch von französischen Autoren, wie Audibert, Courmont u. a. immer wieder anzubahnen versucht wurde, so konnte sie sich doch nie ganz durchsetzen, da alle unsere Vorstellungen über Krankheitsunterschiede von dem Virulenzbegriff beherrscht waren. Wir betonen hier nochmals, daß auch wir nach wie vor die Bedeutung der Virulenz und der Menge des infizierenden Materials bei Krankheitsunterschieden durchaus würdigen, diese Faktoren spielen aber sicher erst in zweiter Linie eine Rolle. Wir sehen dies besonders deutlich bei Epidemien. In den letzten Jahren hatten wir wiederholt Gelegenheit, teils größere oder kleinere Familienendemien (z. B. 6, 9, 13, 17 Fälle), teils Endemien unter nicht verwandten Personen (21, 53 Fälle) zu beobachten. Speziell eine 1920 beobachtete, 53 Fälle umfassende Endemie war für unsere Untersuchungen außerordentlich fördernd, da wir an einer in sich weitgehend geschlossenen, von infizierten Nahrungsmitteln ausgehenden Endemie u. a. zeigen können, daß unter fast gleichen Infektbedingungen mit einheitlichem Bakterienstamm die allerverschiedensten, oft kaum mehr erkennbaren Krankheitsformen vorkommen können. Gerade solche Beobachtungen an geschlossenen Endemien mit genau festlegbarem Infekttermin zeigen, daß die individuell verschiedene Leistungsfähigkeit des menschlichen Organismus ausschlaggebend ist für Grad und Form der sich entwickelnden Krankheit.

Es war nun nicht nur ein interessantes wissenschaftliches Problem, das sich hier erstmalig durch Gegenüberstellung der typischen und atypischen Fälle und namentlich durch die vergleichende Bewertung der Beobachtungen beim Schutzgeimpften stellte, es war namentlich auch für die Krankheitsprognose — denn was ist Prognose schließlich anderes als eine Abschätzung des immunbiologischen Wechselspiels

zwischen Mensch und Krankheitskeimen — und besonders aber für die verheißungsvoll einsetzende spezifische Therapie von größtem Werte, die wechselnden, im Menschen selbst gelegenen Bedingungen kennenzulernen, die bei gleichem Infekt einmal Gesundheit verbürgen, in einem anderen Falle eine leichte, in einem dritten Falle eine sehr schwere Krankheit herbeiführen. Nun stehen uns zwar eine Reihe krankheitsdiagnostischer Methoden zur Verfügung, die für immunbiologische Forschungen zur Erkennung und Bewertung des Krankheitsablaufes nicht in Betracht kommen, es fehlt uns an Methoden, die uns über die Abwehrfähigkeit und Bereitschaft des einzelnen Individuums, also über die Konstitution, Verlässiges aussagen könnten.

Daher sind wir auf andere Wege angewiesen, denn vorerst ist es uns noch versagt, die Bedingungen kennenzulernen, die Immunität oder leichte oder schwere Krankheit ausmachen, wir müssen uns vielmehr für jetzt damit begnügen, die Art festzulegen, wie die verschieden bedingten Individuen den Infekt abwehren und erledigen, um dann aus der Art Rückschlüsse auf die Bedingungen zu ermöglichen. Untersuchungen am Gesundbleibenden, die am Naheliegendsten wären, sind außerordentlich schwer, da der Beweis des tatsächlich stattgehabten Infekts nur selten gelingen dürfte, dagegen steht uns hierzu das Gesamtproblem der Krankheit von ihrer leichtesten, eben erfaßbaren Form bis zum schwersten tödlichen Fall zur Verfügung.

In früheren Mitteilungen haben wir auf die regelmäßigen klinischen Unterschiede zwischen den einzelnen Typhusformen hingewiesen, so daß wir uns hier mit der Wiederholung nur der wesentlichsten Züge begnügen können:

Ein Teil der Menschen ist in der Abwehr eines Typhusinfektes von Natur aus minderwertig, der Infekt trifft den Menschen unvorbereitet, so daß der Durchseuchungswiderstand (Petruschky) schnell durchbrochen ist (Insuffizienzform). Es entsteht eine schwere, klinisch leicht erweisbare generalisierte Erkrankung mit schwerem Vergiftungszustand (Status typhosus) im Sinne der Hemmung (Hemmungstyp).

Ein anderer Teil der Menschen (namentlich Kinder und Schutzgeimpfte) kann den Infekt zwar auch nicht mehr von vornherein völlig unterdrücken, er wird zur Infektion. Diese Individuen sind aber in der Lage, die Infektion zu beherrschen, sie bleiben durch ihre gute Abwehrfähigkeit Herren der Lage (Suffizienzform), verhindern daher die allgemeine Verbreitung und vermeiden durch eine energischere Vernichtung der Zerfallsprodukte die Entstehung spezifisch wirkender Gifte. Die Giftwirkung ist hier anders geartet, es fehlt einerseits die Kumulation, andererseits die die Organfunktion hemmende Wirkung, hier befindet sich alles im Zustand der Reizung, so daß leichtere influenzaartige Krankheitsbilder entstehen (Reiztyp).



Schon die Gegenüberstellung dieser zwei Formen gab uns durch ihre scheinbar grundverschiedene Symptomatologie wichtige Aufschlüsse, über die verschiedene Art, wie die einzelnen Individuen sich des Infektes erwehren.

Ganz besonders geeignet erschien aber die Verwertung der Fieberkurve, um hinter den verschiedenen Mechanismus der Krankheitsabwehr zu kommen.

Fiebersystematik und Fiebergrundtyp.

Während man über Entstehung und Bedeutung, über Wesen und Art des Fiebers durch eingehende Untersuchungen reiche Erfahrungen und Kenntnisse gesammelt hat, ist eine eigentliche Systematik des Fiebers selbst beim Typhus bisher doch nur in recht bescheidenem Umfange geglückt, selbst wenn Kliniker wie Griesinger, Wunderlich u. a. mit großem Scharfblick wesentliche Grundzüge auch in unserem heutigen Sinne schon klar herausgestellt hatten. An eine Verwertung des Gesehenen war aber nicht zu denken, ehe man sich einerseits nicht von zu einseitig bakteriologischer Fassung des Infektionsproblems freigemacht und ehe man andererseits nicht gewisse Grundtypen des Fiebermechanismus erkannt hatte. Heute fassen wir, weit strenger als vor noch nicht allzulanger Zeit, das Fieber als eine der zahlreichen Fernwirkungen der im Wechselkampf zwischen Makroorganismus und Mikroorganismus entstehenden Gifte auf, es steht also mit den lokalen Veränderungen in den Organen selbst erst in zweiter Linie in Beziehung und Abhängigkeit. Und gerade aus diesem Grunde dürfen wir, ähnlich wie es der Immunitätsforscher im fälschlicherweise oft bestaunten Tierexperiment tut, dieses „feinste Reagens", weit mehr als es bisher geschehen ist, zur Analyse des Krankheitsablaufes heranziehen. Wenn man dieses Recht der Fieberverwertung dem Immunitätsforscher zugesteht, so muß es der Kliniker in noch weit höherem Grade für sich in Anspruch nehmen. Gelegentlich von Vorträgen in größerem oder kleinerem Kreise begegnen wir manchmal dem Einwand, ob aus den geringfügigsten Temperaturanomalien Rückschlüsse auf den Krankheitsmechanismus zulässig und möglich seien. Derartige Einwände zeigen ein völliges Mißverstehen der Bedeutung des „Fiebers"; nicht auf seine Höhe kommt es an, sondern auf seine Rhythmik. Eine Temperatur von 35,8 oder 37,5 zeigt oft mehr als eine solche von 42°.

Wichtig ist es, um die Struktur der Fieberreaktion auf eine bestimmte Infektion kennenzulernen, unsere Studien nicht an den schwersten Krankheitsformen zu beginnen, denn diese schwererkrankten, „durchseuchten" Menschen zeigen uns ja gerade durch ihr Unvermögen, den Infekt schnell und relativ unschädlich zu beseitigen, „wie man es nicht machen soll". An die leichteren



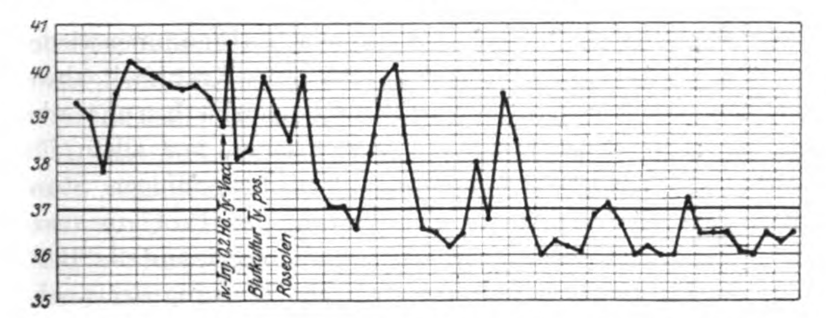
Fälle müssen wir uns halten, die durch ihr relatives Standhalten der Infektion gegenüber schon weit eher zeigen, wie man sich der Eindringlinge erwehren muß, die auf alle Fälle — seien es harmlose „Saprophyten" oder seien es Typhusbacillen — nur um ihre Existenz kämpfen. Den Mechanismus des absoluten Standhaltens können wir natürlich an der dann normal bleibenden Temperaturbewegung nicht mehr ablesen, doch ist, da wir an Hand leichtester Krankheitsfälle dieses Standhalten bis fast an die Grenze der Immunität hin verfolgen können, kein Grund ersichtlich, warum absolute Immunität durch einen generell anders gearteten Mechanismus, als ihn die Krankheitsheilung darstellt, gehalten werden sollte.

Auf dem Umwege über die Beobachtungen beim Typhus Schutzgeimpfter konnten wir in verschiedenen Mitteilungen eine Systematik der Fiebererscheinungen beim Typhus geben, die zur Erfassung eines ganz bestimmten gesetzmäßigen Geschehens und zur Erkennung eines Fiebergrundtypus führte.

Zahlreiche objektiv leichte Typhusfälle Schutzgeimpfter lassen die typische Temperaturbewegung des klassischen (schweren) Falles vermissen und zeigen an ihrer Stelle ein System periodisch einander folgender, unter einander ziemlich gleichwertiger Fieberwellen oder Zacken, die durch fieberfreie Perioden getrennt oder durch periodische Fiebermilderungen mehr oder weniger deutlich abgesetzt sind. In der einzelnen Fieberwelle erkennen wir die Wirkung einer Abwehrreaktion des menschlichen Organismus, die nicht von Anfang an gleichmäßig in ihrer Stärke ist. Denn der Fiebergrundtypus zeigt einen aufsteigenden Ast, der derjenigen Phase der Reaktion entspricht, in der beim Abwehrkampf infolge Minderwertigkeit der Reaktion noch giftige, pyrogenwirkende Zerfallsprodukte entstehen. Dem ansteigenden Teil folgt der Kulminationspunkt und der lytisch (oder — bei Typhus selten — kritisch) abfallende Schenkel, welcher der Phase der erreichten Reaktionsüberlegenheit entspricht, während der die Giftprodukte nunmehr rasch entgiftet werden können. Diese einmal erreichte Überlegenheit hält noch nicht stand, die Reaktion ist abgelaufen, ohne daß die Keime restlos vernichtet wären, es sind noch mehrere derartige Reaktionen nötig, die in günstig gelagerten Fällen einander nun Schlag auf Schlag folgen. Wichtig war die Erkenntnis, daß diese periodische Reaktionsfolge gerade bei dem veränderten immunbiologischen Zustand des Schutzgeimpften besonders deutlich in Erscheinung tritt, und daß es sich bei diesen Beobachtungen an der Temperaturkurve immer um „leichte" Fälle handelte. Wir waren daher berechtigt, diese periodisch undulierenden oder periodisch paroxysmalen Temperaturkurven als den Ausdruck einer noch günstig gelagerten Krankheitsabwehr zu betrachten. Mit dieser Erkenntnis deckten sich vollkommen die Beobachtungen beim Typhus Ungeimpfter, da wir solchem ziemlich regelmäßig geglieder-



ten Fieberverlauf auch bei leichten Formen des Kindertyphus wieder begegnen; für die immunbiologische Verwertung des periodisch gegliederten Fieberverlaufes besonders beweisend waren die Beobachtungen bei den mittelschweren bis schweren Formen Ungeimpfter, da sich hier — wie z. B. auf Kurve 2 besonders deutlich zu sehen ist — zeigen läßt, wie namentlich vom Krankheitswendepunkt an — ähnlich wie bei der Pneumonie — die bisher gleichmäßig dahinziehende Fieberbewegung auf einmal rhythmisch unterbrochen wird. Es ist durch die „Autoimmunisierung" der Wendepunkt eingetreten, der überlegen gewordene Organismus kann jetzt seinen systematischen, periodischen Abwehrplan durchführen. Auch bei den mittelschweren Fällen sieht man selbst noch in der Continua deutlichere Merkmale dieses periodischen Geschehens (periodisch gegliederte Continua), oft auch nur noch Andeutungen desselben (bewegte Continua), während sie bei manchen, meist schwereren Fällen oft ganz vermißt werden (starre Continua des prognostisch zweifelhaften bis ungünstigen Falles).



Kurve 2. 28jähr. Frau. Erwiesener Typhus. Während der Continuazeit schwerer Zustand, mit Erreichung des Wendepunkts („Krise") rasch zunehmende wesentliche Besserung trotz hoher Temperaturen. Auflösung des Krankheitsverlaufs in einzelne scharf abgesetzte Reaktionen.

So sehen wir an der ununterbrochenen Reihe vom leichtesten über die mittelschweren zu den schweren Fällen hinweg, daß ein immunbiologisch günstiger Zustand (primär oder erst werdend) die Durchführung eines geregelten Abwehrplanes gewährleistet. Die einzelnen, periodisch einander folgenden Abwehrreaktionen dringen noch durch, erreichen ihr noch mögliches Ziel, die Krankheit vorübergehend zu unterbrechen und immer wieder vorübergehende Entlastung herbeizuführen. Der primär ungünstige immunbiologische Zustand oder der sekundär durchbrochene Durchseuchungswiderstand bringt gegen die jetzt erheblichere Wachstumstendenrz der agressiven Keime nur mehr schwächliche Abwehrreaktionen auf, ihre Wirkung wird weder im Gesamtzustand noch an der Fieberkurve deutlich, die Reaktionen, mithin auch die in höhere Breiten verlegten Fieberbewegungen, fließen zusammen, so daß die Continua mit schwerem Vergiftungszustand entsteht. Auf die daraus sich ergebende Neufassung des Rezidivbegriffs sind wir früher eingegangen.



Der Fiebergrundtypus stellt also — ähnlich wie bei anderen Infektionskrankheiten, z. B. bei der croupösen Pneumonie — die 4 bis 6 Tage umfassende, ansteigende, kulminierende, dann lytisch oder kritisch abfallende Fieberwelle dar, einzeln abgesetzt bei gutem bis genügendem, ineinander übergehend bei schlechtem immunbiologischem Zustand. Dieser Fiebergrundtypus wird durch beschleunigende oder verzögernde Momente mannigfach variiert: man sieht dann kurzdauernde, oft nur eintägige Temperaturzacken, so daß also Reaktionsbeginn und Ende sich in normalen Temperaturbreiten abspielen, oder es entstehen wenig scharf abgesetzte, in subfebrilen oder febrilen Lagen sich hinziehende uncharakteristische Wellen.

Durch diese Systematik des scheinbar so verschieden gestalteten Fieberverlaufs beim Typhus können wir uns wenigstens ein Bild von der Art der Krankheitsabwehr des einzelnen Falles machen. Unser Urteil wird ein noch wesentlich sichereres, wenn wir durch tägliche Bestimmungen auch noch Puls-, Blutdruck- und Leukocytenkurven führen, über deren vergleichende Ergebnisse wir uns zu berichten vorbehalten. Trotz aller derartiger Untersuchungen sind wir aber immer wieder nur in der Lage, über die Art der individuell verschiedenen Krankheitsabwehr aussagen zu können, die konstitutionellen Bedingungen bleiben uns unbekannt.

Immerhin: damit ist schon ein wesentlicher, vor allem für unser therapeutisches Vorgehen nunmehr entwicklungsfähiger Standpunkt gewonnen. Vorerst handelte es sich darum, das Problem auszubauen und vor allem durch weitere klinische und experimentelle Beweise zu erhärten, da für viele die immunbiologische Deutung der wechselnden Zustandsbilder und der Fieberkurven, die doch schon viele vor uns gesehen hatten, ohne die formalen Beweise der pathologischen Anatomie „spekulativ“ und nicht beweisend genug erscheinen könnte.

Die weitere Beweisführung hat sich in doppelter Richtung zu bewegen: einmal die Abhängigkeit des Krankheitsausfalles, also die Abhängigkeit des verschiedenartigen Krankheitsbildes von der individuell verschiedenen Durchseuchungsresistenz zu zeigen, und zweitens Beweise dafür zu erbringen, daß der Abwehrkampf ein periodisches Wechselspiel zwischen Makro- und Mikroorganismus darstellt, daß wir also entsprechend unserer Rezidivfassung während des Krankheitsablaufes Zeiten erhöhter und minderer Abwehrfähigkeit erwarten müssen.

I. Abhängigkeit des Krankheitsbildes von der individuellen Durchseuchungsresistenz.

Es ließen sich hier eine große Zahl eigener und in der Literatur niedergelegter Beobachtungen anführen, die — wie es ja viele Autoren schon vor uns getan haben — zum Teil von neuen Gesichtspunkten aus für die Frage verwertet werden könnten, inwieweit es der menschliche



Organismus selbst in der Hand hat, schwerere Krankheitserscheinungen trotz eines stark virulenten Infekts zu verhüten. So interessant und fördernd es auch wäre, eingehender auf derartige Beobachtungen namentlich bei Familienendemien einzugehen (Verlaufsähnlichkeit und Individuumtyp der Krankheitsabwehr, Familientyp, Ähnlichkeit bzw. Identität der Rezidive mit der „Haupterkrankung"), so möchten wir uns doch im Interesse der nötigen Raumbeschränkung auf eine, in sich geschlossene eigene Beobachtungsserie beschränken.

Inkubation und Prodrome relative, individuumeigene Begriffe.

Wir hatten im Herbst 1920 Gelegenheit, unter besonders günstigen Bedingungen Entwicklung und Verlauf einer Typhusendemie zu beobachten, die in einem der hiesigen Krankenhäuser zum Ausbruch gekommen war und insgesamt fast 60 Fälle umfaßte. Die Bedingungen waren deshalb so günstig, weil sofort mit Auftreten der ersten Krankheitsfälle eine eingehende klinische Überwachung des gesamten Personals in der Gefahrzone einsetzte, so daß bei vielen Fällen schon die allerersten leichtesten Krankheitserscheinungen beobachtet werden konnten[1]). Es handelte sich bei dem allergrößten Teil der Erkrankten sicher um eine Keimübertragung durch Nahrungsmittel, da plötzlich zahlreiche, miteinander überhaupt nicht in Berührung gekommene Menschen erkrankten. Der Infekttermin ließ sich nachträglich durch Gesundbleiben bzw. durch das Erkranken Beurlaubter auf 2—3 Tage genau errechnen. Die Berechtigung, die verschiedenartigen Beobachtungen bei den Erkrankten untereinander zu vergleichen, ist also durchaus gegeben, da in diesem Falle fast die Bedingungen eines großen Experimentes eingehalten sind: einmalige Infektion junger kräftiger Frauen (Pflege- und Hauspersonal) mit quantitativ (?) und qualitativ gleichem Bakterienstamm, frühzeitige klinische Beobachtung auch der noch nicht Erkrankten.

Sehen wir unter derartig gleichmäßigen Bedingungen trotzdem die verschiedenartigsten Krankheitsformen, so kommen für diese zweifellos weniger Virulenzverschiedenheiten des infizierenden Bakterienstammes als vielmehr individuelle Verschiedenheiten des infizierten Organismus in Frage.

Wir wollen ein sehr wichtiges Ergebnis unserer Beobachtungen vorweg nehmen:

Inkubation und Prodrome sind relative Begriffe, nicht für die Typhuserkrankung als solche, sondern nur für ein

[1]) Herrn Oberarzt Dr. Frank und Herrn Dr. Köhler der Kinderklinik verdanken wir wesentliche Beobachtungsmitteilungen dieser Frühstadien.



Tabelle 1. Übersicht über Tag, Zahl und Grad der Er-

Grad der Erkrankung	Infekttag 14. IX.	Tag der Erkrankung und Zahl 15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.
abortiv und leicht														I	I	II	II	I
mittel-leicht									I				I	II				
mittel-schwer					I				I	III	I	I		I				
schwer				I				I	II									
tödlich							I	I										

Mit Zunahme der Inkubationszeit

bestimmtes Individuum festlegbar, denn ihre Dauer und Erscheinungsform ist abhängig von der individuell außerordentlich verschiedenen Fähigkeit des Einzelnen, sich der Infektion zu erwehren.

Wir sehen auch an dieser Endemie wieder außerordentlich deutlich, daß die schwersten und schweren Fälle eine nur sehr kurze Inkubation haben und daß die Prodrome überhaupt fehlt, denn sie erkrankten schon sehr bald nach dem Infekttermin; die einsetzende Krankheit begann fast regelmäßig sofort schwer mit typischen zusammenfließenden Fiebererscheinungen. Während diese Fälle eine Inkubationszeit von 3 (kürzester Termin) bis etwa 7 Tagen hatten, zeigt die Mittelgruppe der mittelschweren Formen eine solche von etwa 7—13 Tagen, die leichten und leichtesten Formen dagegen boten einen Inkubationstermin von 13 bis 23 Tagen, ja in 2 Fällen (leichteste abortive Formen), die allerdings am 18. und 22. Infekttage prophylaktisch geimpft wurden, ergab sich eine Inkubation von 33 bzw. 35 Tagen.

Die Unterschiede sind außerordentlich deutlich, wie die beigegebene Tabelle 1 berichtet, auf der 40 Fälle nach Infekttermin, Erkrankungstagen, Zahl der täglich erkrankten Fälle und Grad der Erkrankung angeführt sind. Wir betonen, daß wir die Fälle, die wir irgendwie als Kon-



krankungen einer Nahrungsmittel-Infektion 1920.

der täglich erkrankten Personen

1. X. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19.

Abnahme der Krankheitsschwere.

taktinfektionen bezeichnen können oder müssen, hier natürlich ausgeschieden haben, da für diese der Infekttag nicht genau genug zu ermitteln war. Auffallend bleibt ein Fall mit langer Inkubationszeit, der am 19. Infekttag mit 0,5 Typhusimpfstoff subcutan geimpft wurde, sofort hohe Temperaturen bekam und nach 13tägiger Fieberdauer stirbt.

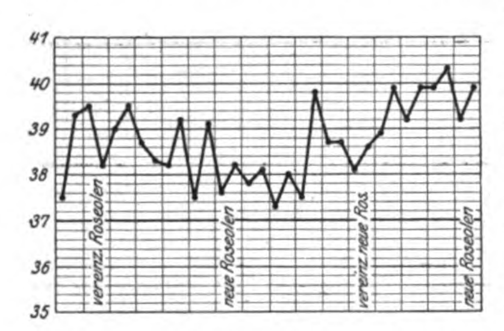
Also trotz gleichen Infekts: kurze Inkubation bei den schweren Fällen, die auch im ganzen weiteren Verlauf die Minderwertigkeit der Krankheitsabwehr bewiesen, längere Inkubation bei den leichten Fällen. Das Problem von der Kehrseite betrachtet, lautet: beim immunbiologischen minderwertigen Organismus ist die Durchseuchungsresistenz rasch durchbrochen, es folgt schnell ein schwerer langwieriger Kampf; beim immunbiologisch relativ hochwertigen Organismus gelingt es den Typhusbacillen nur schwer, die Abwehr lahmzulegen, es folgt später eine leichtere Erkrankung.

Wir dürfen in der immun-biologischen Bewertung der Einzelgruppen auf Grund wesentlicher, neuer Beobachtungen noch einen erheblichen Schritt weitergehen: denn wir können sehr häufig, wenn auch nicht immer, schon nach den Erscheinungsformen der Prodrome gewisse, prognostisch verwertbare Schlüsse ziehen.



Prodromalfieber — Eigenarten.

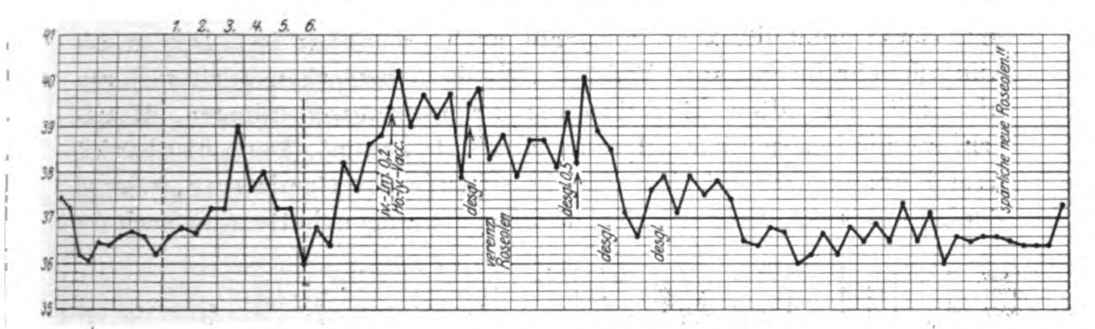
Auch außerhalb der in Frage stehenden Endemie machten wir bei mehreren Hausinfektionen oder Frühaufnahmen die fast regelmäßige Beobachtung, daß schon die Prodromalerscheinungen des schweren Typhus zwar nicht immer stürmisch, aber doch schwer, mitunter mit heftigen Erregungszuständen (sehr schwere Fälle) einsetzen und daß die Temperaturbewegung sofort die Erscheinung zeigt, die wir oben als charakteristisch für die Minderwertigkeit der Abwehr, für die Unfähigkeit, die einzelnen Abwehrreaktionen systematisch durchzuführen, bezeichnet haben: rascher Anstieg der Temperatur in mittlere Lagen, etwa vom zweiten Tage ab uncharakteristisches Hin- und Herschwanken zwischen 38 und 39°, am 5. oder 6. Tage vorübergehend geringer Temperaturabfall, und nun entwickelt sich, wie Kurve III zeigt, meist noch aus Fieberlagen heraus rasch der treppenförmige Anstieg und die zusammenfließende Periode der Continua. Bei den schweren Fällen also eine bereits höher fieberhafte Prodrome, unscharf von der ,,Haupterkrankung" abgesetzt. Diesen Fieberverlauf zeigten bei unserer Endemie die zuerst erkrankten und daher auch zuerst eingelieferten schweren Fälle.



Kurve 3. 29 jähr. Pflegerin. Erwiesener Typhus. Krankenhausaufnahme am 3. Krankheitstage. Bereits in der „Prodrome" Continua-Typ, von der folgenden „Haupterkrankung" (nur teilweise wiedergegeben) nicht mehr scharf durch Entfieberung abgesetzt. Schwerer weiterer Verlauf.

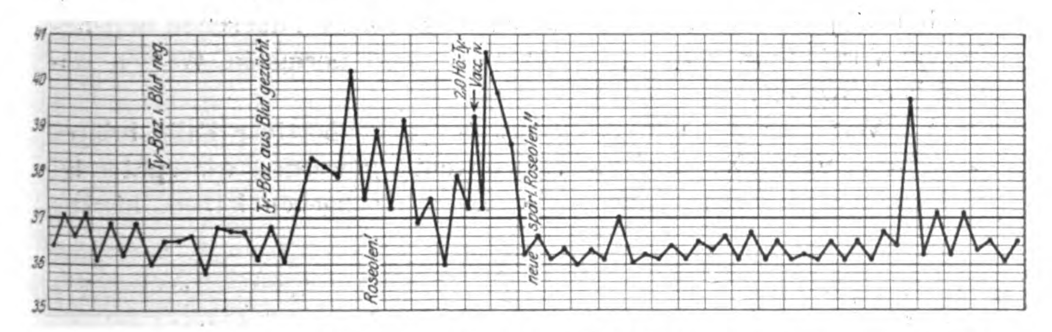
Die 2. Gruppe der mittelschweren Fälle, die sich auch durch anderes Zustandsbild und anderen Verlauf scharf heraushebt, zeigt namentlich im Fieberverlauf der Prodrome im Prinzip ähnliche, graduell aber durchaus andere Verhältnisse: wir sehen hier, wie Kurve IV zeigt, die prodromalen Fiebererscheinungen als ca. 5tägige Welle scharf durch Wiederentfieberung abgesetzt (Fiebergrundtyp), ehe die sog. Haupterkrankung kommt, die aber hier ebenfalls ,,bewegte", meist deutlich periodisch unterbrochene Fieberverhältnisse zeigt. Auf diese prodromalen Fiebertypen, die z. B. Jochmann als Vorkommnis registriert, wurde unseres Wissens bisher noch nie mit der Betonung hingewiesen, daß wir uns schon aus diesen Ersterscheinungen ein gewisses Bild von dem weiteren Krankheitsverlauf machen können. Denn deutlich in Form von Einzelreaktionen abgesetzte Prodromalfiebererscheinungen weisen darauf hin, daß der Organismus zwar schwer zu kämpfen hat, daß er aber noch in der Lage ist, seine periodischen Abwehrreaktionen systematisch durchzuführen, denn sein Durchseuchungswiderstand liegt noch nicht völlig darnieder.





Kurve 4. 21 jähr. Hausmdch. Blutkulturell erwiesener Typhus, leichter Verlauf. Deutlich abgesetzte Prodromalfieberwelle, anschließend gegliederte Haupterkrankung.

Als Übergang zu der ebenfalls wohl charakterisierten 3. Gruppe der leichteren und abortiven Fälle bringen wir eine Beobachtung (Kurve V), die uns einerseits die nebeneinandergereihten Fieberreaktionen des Typhus der Kinder und Schutzgeimpften verständlicher macht, und die andererseits geeignet ist, der Auffassung, daß das Fünftagefieber veränderter, atypischer Typhus ist, mehr Anhänger zu gewinnen. Man kann gegen diese Beobachtung natürlich einwenden, daß der Verlauf durch die therapeutische Vaccinierung verändert ist, doch verfügen wir über eine Reihe vielleicht nicht ganz so typischer, aber prinzipiell absolut gleichwertiger Beobachtungen bei Unbehandelten. Bei diesem Fall (Kurve V) erhebt sich nun schon die Frage, was soll man hier als die „Haupterkrankung“ bezeichnen, noch dazu man hier schon in fieberfreier Zeit vor Einsetzen der 1. Fieberbewegung Typhusbacillen aus dem Blut nachgewiesen hat.

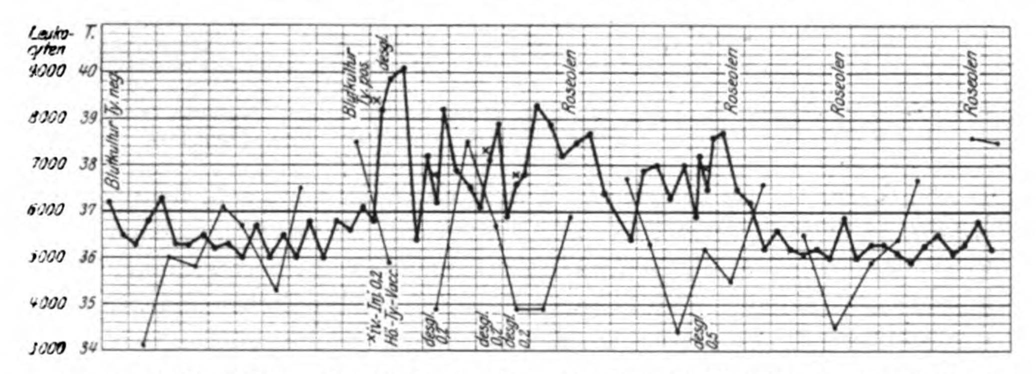


Kurve 5. 21 jähr. Amme. In fieberfreiem Stadium bereits Typhusbacillen aus dem Blute gezüchtet. Zweigliedrige Fieberbewegung, Reaktionen scharf voneinander abgesetzt. Leichter Verlauf.

Als Gegenstück zu diesem Fall folgende Beobachtung: Kurve VI zeigt uns die Temperaturverhältnisse einer objektiv außerordentlich leichten, subjektiv dagegen mit ihren quälendsten Reizerscheinungen sehr schwer empfundenen Erkrankung, die kurvenmäßig überhaupt nur mehr aus einer einzigen mehrgliedrigen Fieberperiode besteht, deren periodische Gliederung hier allerdings durch die therapeutischen Vaccinierun-



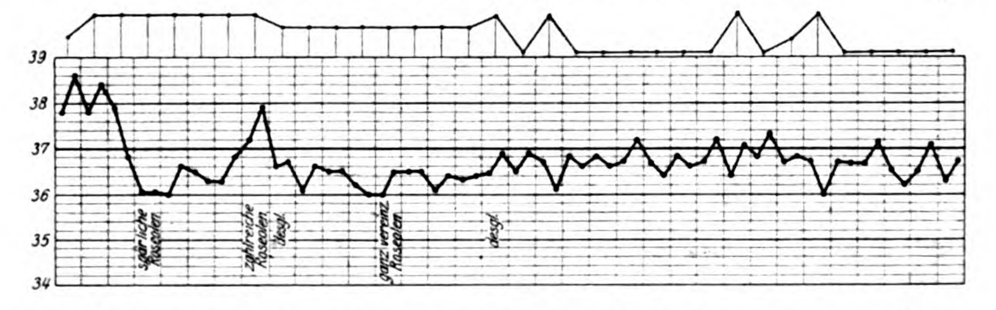
gen etwas entstellt, aber immerhin noch erkennbar ist. Der an sich klinisch sehr interessante Fall ist deshalb so bemerkenswert, weil man hier mit den alten Einteilungen: Prodromalerscheinungen, Haupterkrankung in scheinbar unlösbare Konflikte kommt. Denn hier handelt es sich um eine absolut fieberfrei verlaufende Prodrome, während der die Kranke die heftigsten Reizerscheinungen hatte (die auch der



Kurve 6. 21 jähr. Küchenmdch. Typhus bereits in fieberfreier Zeit blutkulturell erwiesen. Hochgradige sensible Reizerscheinungen während der fieberfrei verlaufenden Prodrome: dabei Leukopenie. Beachtenswert das periodische Auftreten der Roseolen.

erfahrenste Kenner des Fünftagefiebers nicht hätte differentialdiagnostisch deuten können). Mit Ausbruch des Fiebers milderte sich der subjektiv anfangs sehr schwere Zustand der Patientin ganz erheblich. Daß hier schon während der fieberfreien Prodrome eine ausgesprochen typhöse Giftwirkung auf die sensiblen Apparate stattgefunden haben kann, bzw. muß, beweist uns als Ausdruck der toxischen Schädigung des hämatopoetischen Systems die Leukocytenkurve, die schon in fieberfreiem Vorstadium zwischen Leukopenie und normalen Werten hin- und herschwankt.

Als Vertreter der Gruppe leichtester und abortiver Fälle bringen wir Kurve VII—IX. Auf die 7. Beobachtung werden wir später bei Besprechung der Roseolenfrage besonders einzugehen haben, hier sei

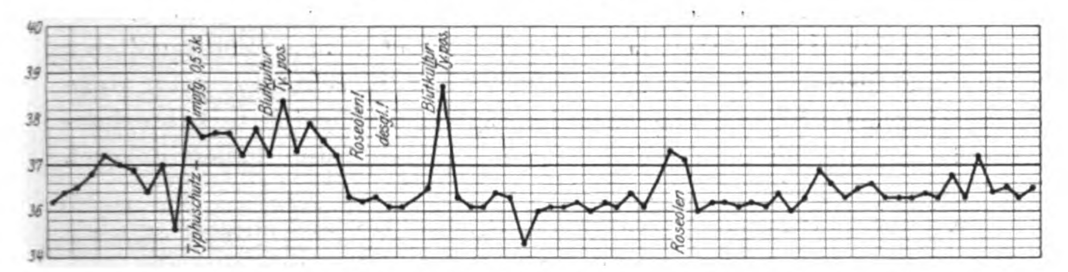


Kurve 7. 20 jähr. Schwester. Aufnahme am 1. Krankheitstag. Leichtester, „influenzaartig" verlaufender Typhus. Anamnestisch keine Prodromalerscheinungen. „Krise" vom 3. zum 4. Krankheitstag. Periodisch gegliederter Temperaturverlauf. Roseolen am 4., 8. und 9., 13. und 17. Krankheitstag (periodisches Auftreten). Fühlbarkeit der Milz punktiert wiedergegeben.



nur das Kurvenbild gezeigt und betont, daß es sich hier um einen am sichergestellten ersten Krankheitstag zur Aufnahme gelangten, therapeutisch unbeeinflußten Typhus handelt.

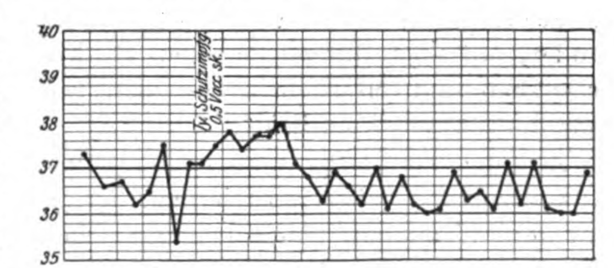
Vorerst seien hier die Fälle 8 und 9 einander gegenübergestellt, da sie durchaus gleichartige Verhältnisse zeigen.



Kurve 8. 20 jähr. Lehrschw. Leichteste Krankheitserscheinungen 4 Tage lang, dann prophylakt. Ty.-Schutzimpfung. Im Anschluß daran leichtester Typhus mit starken, periodisch auftretenden Kopf-, Muskel-, Schienbeinschmerzen. „Haupterkrankung" sofort nach Impfung. Eingliedrige Rezidive.

Fall 8: Leichtestes Krankheitsgefühl (Kopfschmerzen) seit etwa 30. VIII. (Infekttermin 14. VIII.), an diesem Tag (3. Tag auf der Kurve) 37,2°. Am 3. IX. subcutane Typhusschutzimpfung, abends 38°, weiterer Fieberverlauf siehe Kurve 8. Lange Zeit ausgesprochene Leukopenie bis 3200, namentlich zur Zeit der Fiebersteigerungen. Zweimal aus Blut Typhusbakterien gezüchtet.

Fall 9: Infekttermin ebenfalls 14. VIII. Völlig gesund bis 1. IX. (4. Tag auf Kurve IX); hier leichteste Allgemeinerscheinungen, wie Kopf- und Gliederschmerzen, die im weiteren Verlauf auch lange nach Wiederentfieberung anhalten. 3. IX. 0,5 Typhusvaccine subcutan. Später keine verwertbaren Leukocytenschwankungen. Blut, Stuhl, Urin häufig bakteriologisch untersucht, Typhusbacillen stets negativ.



Kurve 9. 19 jähr. Hausmdch. Leichteste „Krankheitserscheinungen" (Kopfschmerzen), dann Schutzimpfung. Im Anschluß daran 4 Tage subfebril. Klinisch und bakteriologisch völlig negativ. Influenzaartige Krankheitserscheinungen auch noch während der auspendelnden Temperaturbewegung.

Während es sich bei Fall 8 um einen blutkulturell sichergestellten Typhus handelt, erhebt sich bei Fall 9 trotz des fast identischen Kurvenbildes mit Fall 8 die Frage, ob es sich hier nicht vielleicht doch um eine einfache Impfreaktion handelt. Man muß diese Annahme ablehnen, da Krankheitserscheinungen leichtester Art schon vor der Impfung bestanden haben, und da auch im späteren fieberfreien Stadium die typischen, in Normalbreiten sich abspielenden, periodischen Schwankungen der auspendelnden Rekonvaleszentenkurve zu sehen sind.

Diese leichtesten, bakteriologisch oft kaum mehr erweisbaren Typhus-



fälle sind außerordentlich interessant (auch in pathogenetischer Beziehung) da sie uns — auch bei Nichtvaccinierten vorkommend — die Verbindungsglieder zu unseren Beobachtungen der Kriegszeit geben. Für einen Teil dieser letzteren gelang es uns, den Typhusbeweis zu erbringen. Sieht man nun auch beim Typhus der Ungeimpften derartige undulierende oder periodisch paroxysmale Kurven, so wird die Forderung, unsere Ansicht über das plötzlich 1918 erloschene Fünftagefieber oder undulierende Fieber zu ändern, immer berechtigter, noch dazu eine eingehendste, von uns mitunter täglich durchgeführte bakteriologische Untersuchung im Felde nur in den seltensten Fällen möglich gewesen sein dürfte.

Wir müssen uns auf diese kurzen Stichproben aus unserem großen Material beschränken, aus dem, namentlich an den untereinander vergleichbaren Fällen einer in sich geschlossenen Endemie deutlich die Abhängigkeit des Krankenschicksals vom immunbiologischen Können des einzelnen hervorgeht. Über die individuell verschiedenen Bedingungen können wir nichts Sicheres aussagen, doch sehen wir im Krankheitsfalle an den einzelnen uns faßbar werdenden Krankheitsreaktionen schon durch eine genaue klinische Beobachtung die Art, wie die verschiedenen Individuen den Infekt anpacken. Das wesentliche Ergebnis klinisch-immunbiologischer Beobachtung ist immer wieder hervorzuheben: der noch nicht unterlegene Durchseuchungswiderstand verhindert mit noch durchdringenden Reaktionen die Generalisierung der Krankheit und durch einen besonders gearteten Entgiftungsmechanismus die schwere Vergiftung.

Ziel der Forschung muß es sein, den immunbiologisch günstigen Abwehrzustand erfassen zu lernen, der ja auch im Krankheitsverlauf mit dem Wendepunkt deutlich in Erscheinung tritt (s. Kurve I). Ehe wir uns nicht über die Grundbedingungen der noch günstigen und der ungünstigen Krankheitsabwehr im klaren sind, müssen alle unsere therapeutischen Methoden ein Tasten im Dunkeln darstellen, das zweifellos manchmal auf Kosten von Mißerfolgen und Schäden auch zu Zufallstreffern führen kann. Ehe die Therapie nicht immunbiologisch begründet ist, sollte man sich vor einer allgemeinen Empfehlung namentlich der spezifischen und unspezifischen Vaccinationstherapie hüten, da schon durch einen kleinen Mißgriff das vielleicht eben noch günstige Verhältnis Makroorganismus zu Mikroorganismus ungünstig für den ersteren gestaltet werden kann. Auf Grund einer seit 4 Jahren sich häufenden Erfahrung an immunbiologisch untersuchten und nach immunbiologischen Gesichtspunkten behandelten Typhusfällen sind wir, worauf wir in einer späteren Mitteilung eingehen werden, berechtigt, der Hoffnung Ausdruck zu geben, daß es doch einmal gelingen muß, auch bei schweren Fällen entscheidend therapeutisch eingreifen zu können.



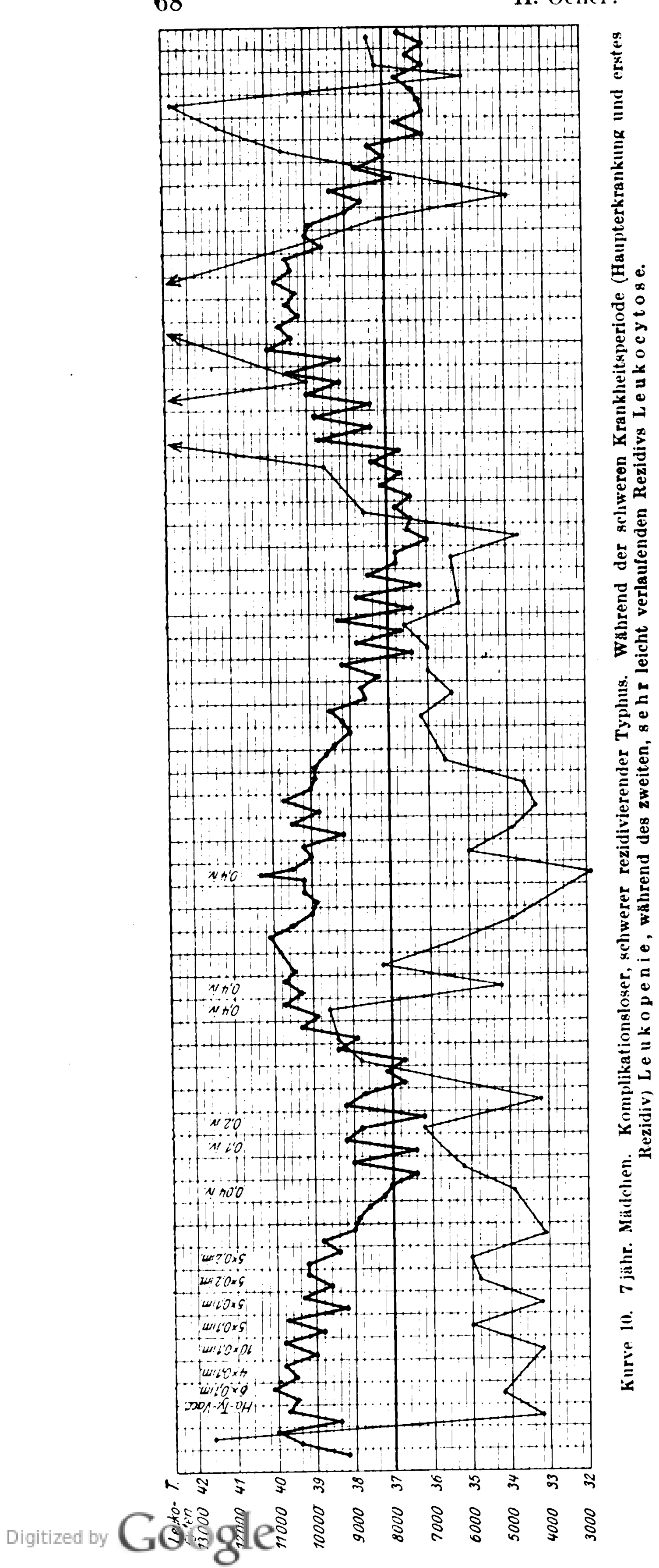
doch müssen wir uns gerade bei diesen an Hand eindeutiger Untersuchungsmethoden vorher davon überzeugen können, was der nachweislich schon insuffiziente Organismus überhaupt noch zu leisten imstande ist. Vorerst kommt es darauf an, den Einzelfall, durch klinische Beobachtung und klinisch mögliche immunbiologische Untersuchungsmethoden analysieren zu lernen, da uns einfache immunbiologisch diagnostische Methoden wahrscheinlich auf lange Zeit hinaus noch nicht zur Verfügung stehen werden.

Das Ziel, eine immunbiologische Konstitutionsdiagnose, dürfte sehr schwierig erreichbar sein. Wenngleich wir seit einigen Jahren mit den verschiedensten Methoden verheißungsvolle Ausblicke gewonnen haben, so sind wir doch trotz aller Mühe zu eindeutigen Resultaten noch nicht gekommen. Mit den gewöhnlichen sog. Immunitätsreaktionen allein, die ja doch im wesentlichen zur Krankheitsdiagnose gehören, wird das Problem nicht gelöst. Es wird wohl darauf hinauskommen, eine Reihe verschiedener Reaktionen am Menschen selbst nebeneinander (am besten täglich) auszuführen.

Reizleukocytose der Rezidive und der Rekonvaleszenz.

Nur kurz sei hier auf die Neuempfehlung einer klinischen Methode hingewiesen, da sie uns von neuen Gesichtspunkten aus doch immerhin einige Schlüsse über den Stand der Krankheitsabwehr gestattet. Wir meinen die Leukocytenkurve. Einmalige oder in größeren Abständen vorgenommene Zählungen der Leukocyten sind zwecklos, nur eine tägliche Leukocytenbestimmung kann einigermaßen orientieren. Im allgemeinen hat der mittelschwere und schwerere Typhus Leukopenie (auf das Blutbild als solches sei hier nicht eingegangen). Nun gibt es aber zahlreiche Typhen, die — ohne daß eine Komplikation vorläge — mit Leukocytose einhergehen und die meist leichter sind. Es handelt sich hier fast ausschließlich um Kindertyphen oder Typhen bei Schutzgeimpften, wenngleich wir sie auch bei leichten Formen der ungeimpften Erwachsenen gesehen haben. Die Leukocytose des Kinder- und Schutzgeimpftentyphus ist lange noch nicht allgemein bekannt genug und vielfach begegnet man noch der irrigen Auffassung, den Typhusverdacht auf Grund einer Leukocytose ausschließen zu können. Im Gegenteil: uns ist ein Typ des Kinder- und Schutzgeimpftentyphus bekannt, der mit periodisch undulierendem Fieber einhergeht, meist Leukocytose hat und selten oder nie agglutiniert. Wir haben in früheren Mitteilungen wiederholt auf die immunbiologische Bedeutung von Leukocytose und Leukopenie hingewiesen, die wir im Sinne Naegelis verwerten: Leukopenie spricht beim Typhus für eine toxische Hemmung, Leukocytose für eine toxische Reizung des hämatopoetischen Apparates, so daß wir uns also auf dem Umwege über die Leukocytenbestimmungen wenig-





Kurve 10. 7 jähr. Mädchen. Komplikationsloser, schwerer rezidivierender Typhus. Während der schweren Krankheitsperiode (Haupterkrankung und erstes Rezidiv) Leukopenie, während des zweiten, sehr leicht verlaufenden Rezidivs Leukocytose.

stens einigermaßen über den Grad und über die Art der Giftschädigung des ganzen Körpers orientieren können. Nun ist es bedeutungsvoll, daß wir manchmal an ein und demselben Fall mit Besserung des Allgemeinzustandes auch die Besserung der Abwehr und mithin den andersgearteten Entgiftungsmechanismus zeigen können, insofern als die Leukopenie des schweren Stadiums auf einmal in die Leukocytose des leichten Falles übergeht. Aus einer großen Reihe unserer einschlägigen Beobachtungen greifen wir die Kurve eines lehrreichen Kindertyphus heraus:

Kurve 10: 7jähriges Mädchen, kulturell und klinisch allseitig erwiesener Typhus. Während der ersten zwei Krankenhaustage mittelschwerer Zustand, dem rasch erhebliche Verschlechterung mit rapidem Körperverfall folgt. Vorsichtigste subcutane und intramuskuläre Vaccination in häufigen kleinsten Einzelgaben. Am 6. Aufenthaltstage bedrohlicher, schwer toxischer typhöser Zustand, der, wenn auch wesentlich gemildert, in der ersten Entfieberung noch anhält, mit Erreichung der zweiten Continua aber zunehmend wieder vorhanden ist, bis dann im lytischen Entfieberungsstadium der Zustand sich rasch bessert. Während der dritten größeren abermals ansteigenden Fieberbewegung trotz hoher Temperaturen, trotz Continua

leichtester Krankheitszustand, während dem das Kind aufstehen und mit seinen bereits rekonvaleszenten Geschwistern spielen will. Wesentlich dazu die Leukocytenkurve: Hoher Wert bei Aufnahme in mittelschwerem Zustand, Leukopenie mit Eintreten der rapiden Verschlechterung, die nun, wenn auch „allergisch" hin- und herschwankend bei schwerem Zustandsbild im wesentlichen eingehalten wird, bis auch im Allgemeinzustand trotz des „zweiten" Rezidivs (3. Fieberbewegung) der Umschwung und mithin auch die andersgeartete Giftwirkung eingetreten ist, kenntlich an den zum Teil hohen Leukocytenwerten bis 16 000. Betont sei, daß bei dieser Patientin keine Komplikation bestand, die das Verhalten der Leukocyten beeinflussen konnte. Nebenbei sei hier das sehr häufige Vorkommnis bemerkt, daß die Leukopenie des Typhus auch bei andersartigen, z. B. eitrigen Komplikationen nicht wesentlich beeinflußt zu werden braucht, ganz ähnlich, wie auch die Fieberkurve trotz Komplikationen ihren durchaus regulären Typhustyp beibehalten kann: Der Typhus ist dominierend und tonangebend.

Diese kurzen Bemerkungen über den Wechsel von Leukopenie und Leukocytose, die ja in gewissem Sinne auch für die Abhängigkeit des Krankheitsbildes von der individuell verschiedenen, im Krankheitsverlauf wechselnden Durchseuchungsresistenz zu verwerten sind, leiten über zu dem 2. Kernpunkt des Problems, zum periodischen Ablauf der einzelnen Abwehrreaktionen, der einen ständigen Wechsel im immunbiologischen Zustand in sich schließt.

II. Immunbiologische Untersuchungen zur Frage der Periodizität des Krankheitsablaufs.

Wir stellen als Kliniker mit besonderer Wertbetonung die klinischen Beobachtungen voraus, denn schließlich muß uns die allerdings mit mehreren Unbekannten behaftete Deutung der natürlichen Infektion mehr aussagen als noch so kunstvoll erdachte und durchgeführte Tierexperimente. Die dem Kliniker fehlenden „Kontrollfälle" muß die wachsende Erfahrung an kritisch beobachtetem großen Krankenmaterial ersetzen. Über klinisch-experimentelle Untersuchungen am Gesunden und Kranken, die bereits zu einem gewissen Abschluß gelangt sind, werden wir später an anderer Stelle berichten (siehe auch Anhang).

Wenn das Fieberbild den Ausdruck des im Organismus sich abspielenden Kampfes, den wir an Hand der Temperaturkurve mithin als einen periodischen kennengelernt haben, darstellt, so müssen wir verlangen, daß auch andere Krankheitsäußerungen in periodischer Folge zu- oder abnehmen, entstehen oder vergehen. Wir können nun heute noch nicht verlangen, daß uns die pathologische Anatomie direkt zeigt, daß die z. B. im Darm gefundenen Veränderungen ebenfalls periodisch entstanden sind. Denn auf dem Sektionstisch sehen wir ja meist nur Fälle, die einen Mißerfolg der Abwehr darstellen, bei denen doch schon an der Fieberkurve das Durchdringen der periodischen Abwehr nicht mehr deutlich wird. Bei diesen Fällen ist es durchaus möglich, daß die Entstehung der Veränderungen einen mehr gleichmäßigen Eindruck machen muß, ganz ähnlich, wie ja auch ihr Fieberverlauf mehr gleich-



mäßig (kontinuierlich) ist. Und doch kann auch der Pathologe durch Auswahl geeigneter Fälle bei einem Zusammenarbeiten mit dem Kliniker hier mitarbeiten und an Hand der Fieberkurve und den Roseolenterminen die pathologisch-anatomisch zu erwartenden verschiedenen Stadien vorausberechnen. Häufig ist es doch so, daß der pathologisch-anatomische Befund im Darm ganz unbedingt dafür spricht, daß die Veränderungen schubweise entstanden sein müssen. Denn wir sehen — wenn wir erst einmal darauf aufmerksam gemacht worden sind, vielleicht noch deutlicher als heute — die verschiedenen Entwicklungsstadien der Veränderungen am lymphatischen Apparat nebeneinander und zählt man die einzelnen Herde nach Stadien untereinander aus, so findet man z. B. 3 Entwicklungsschübe, pathologisch-anatomisch also: 1. Erkrankung, 1. und 2. Rezidiv, ohne daß intra vitam — abgesehen von scheinbar geringfügigen periodischen Temperaturschwankungen — das Rezidivieren deutlicher in Erscheinung getreten wäre. Wir wollen die für die pathologische Anatomie sich ergebenden Fragestellungen hier nicht weiter entwickeln, da sie sich aus unseren Begriffen „Periodizidität" und „Insuffizienzform" einer Erkrankung von selbst ergeben.

Der Kliniker ist auf die Beobachtung der ihm zugänglichen Organe bzw. auf die Beobachtung der Organfunktionen angewiesen.

Obwohl wir über eine Reihe wesentlicher Beobachtungen, z. B. über periodische Leukocytenschwankungen und periodische Änderungen der Milzschwellung verfügen, müssen wir uns hier auf den erneuten Hinweis ihres Vorkommens beschränken. Nebenbei sei auf Kurve VII hingewiesen, auf der das Verhalten der Milz bis in die fieberfreie Zeit hinein mit verzeichnet ist.

Weit interessanter und für das ganze Problem beweisender ist eine fast ausschließlich dem Kliniker zugänglich werdende Organreaktion, das Roseolenexanthem.

Immunbiologische Bewertung des Roseolenexanthems.

So genau der histologische Bau der Roseolen, ihr Auftreten, Verschwinden und diagnostischer Wert auch bekannt ist, so wenig kennt man ihre Bedeutung. In groben Umrissen ist man über ihre zeitliches Erscheinen orientiert, kennt auch einige besondere Formgruppen des Typhus, bei denen sie fehlen oder nur spärlich vorhanden sind und andere, bei denen sie ziemlich regelmäßig und zahlreich vorkommen. Eine gesetzmäßige Verwertung des Gesehenen ist aber — soweit überhaupt einmal systematisch versucht — bisher noch nicht geglückt. Sie konnte auch nicht glücken, ehe man sich nicht über den Krankheitsmechanismus des Typhus sicherere Vorstellungen machen konnte, ehe man also das Auftreten der Roseolen nicht mehr und mehr in engeren Zusammenhang



mit dem Allgemeinverlauf und namentlich mit dem Fieberverlauf brachte. Man hat — befangen durch Diskussion über diagnostische Bedeutung und histologischen Bau — eigentlich ganz darauf vergessen, ihr Fehlen und Erscheinen an sich zu bewerten. Nur da und dort finden sich Anläufe zu prognostischer Verwertung, also Anläufe zu einer mehr immunbiologischen Beurteilung. Diese hätte bei dem großen wertvollen, in der Literatur zusammengetragenen Tatsachenmaterial weit fruchtbarer sein können, hätte man nicht auch hier fast ausschließlich den schweren Fall zum Ausgangspunkt der Beobachtungen genommen. Sichtet man Literatur und alte Erfahrungen, so stellen sich schon auf Grund dieser Ergebnisse richtige Fragen, um zu anderer Bewertung der Roseolen zu kommen.

Die Roseolen entstehen auf dem Blutwege, denn sie sind manchmal schon in den allerfrühesten Stadien des Typhus nachweisbar, zu einer Zeit also, zu der der Abdominalprozeß eben erst in Entwicklung begriffen sein kann. Dadurch wird die Keimverschleppung durch die Lymphbahnen — noch dazu retrograd (Schottmüller) — außerordentlich unwahrscheinlich. Durch die frühzeitig, mitunter schon vor Fieberausbruch nachweisbar werdende Bakteriämie gelangen Keime auch in die Haut und könnten nun dort heranwachsen und Roseolen erzeugen. Warum tun sie dies aber nicht täglich, warum kommen Schübe an einzelnen Tagen, während dann wieder roselenfreie Tage kommen, trotzdem die Bakteriämie (oder nach Ansicht anderer: der Lymphtransport nach der Haut) doch fortgeht? Warum gehen die Keime in den Roseolen so rasch und — seltene Ausnahmen abgerechnet — so regelmäßig wieder zugrunde, da man doch nach Neufeld, Neuhaus, Curschmann u. a. Typhusbacillen in den älteren Roseolen nicht mehr nachweisen kann? Ist ihre Wachstumsenergie so rasch erschöpft, während sie in den Schutzorten des lymphatischen Systems weiter wachsen können. Warum gehen sie so schnell zugrunde, wo ihnen vorher das Wachstum möglich war? Alle diese Fragen kann man mit den Zufälligkeiten der plötzlichen bakteriellen Neuaussaat nicht erklären. Dazu sind schon diese einfachsten Beobachtungen zu regelmäßige Erscheinungen. Sollten hier nicht doch ganz andere Kräfte wirksam sein, Kräfte, die im menschlichen Organismus selbst gelegen sind, die wechselnd stark einmal das Wachsum der Keime in der Haut zulassen müssen, ein andermal zeitweise wieder verbieten können?

Doch: sind denn die Roseolen überhaupt Ausdruck des Bakterienwachstums an sich, sind sie Produkte der wachsenden Bakterien? Ein Wachstum der wohl nur als Einzelindividuen in die Haut verschleppten Keime muß wahrscheinlich stattfinden, doch sind Roseolen hauptsächlich Produkte der absterbenden Keime, also ihrer eigenen und der zugrundegehenden Körperzellen Gifte, denn die Keime lassen sich in

etwas älteren Roseolen schon nur mehr sehr selten nachweisen. Auch das bei den verschiedenen Individuen durchaus verschiedenartige Roseolenaussehen trotz gleichen Infektes wäre hier mehr als bisher zu berücksichtigen, da wir heute genug Anhaltspunkte dafür haben, daß nicht bei jedem Menschen aus Typhusbacillen dieselben immer gleichwirkenden Gifte entstehen. Unvereinbar mit der Ansicht, daß die Roseolen Produkte des lebenden geformten Virus sind, ist weiter die vielseitig verwertbare Tatsache, daß sie, die bei der Haupterkrankung häufig nicht vor dem 9.—11. Krankheitstage erscheinen, im Rezidiv früher, bereits am 3.—5. Krankheitstage auftreten. Im Rezidiv, wo doch schon rein klinisch Vieles darauf hinweist, daß den Bakterien ihr Fortkommen erschwert wird! Eher das Gegenteil müßte der Fall sein. Auch diese Beobachtung weist auf den Menschen selbst hin, der im Rezidiv eher, als es in der einleitenden, oft schwereren Krankheitsperiode der Fall war, in den Zustand kommt, der das Auftreten der Roseolen erst möglich macht.

Eingehende Beschäftigung mit der Roseolenfrage während der letzten Jahre zeigte uns nun, daß wir dieses frühere Erscheinen der Roseolen im Rezidiv zwar mit dem naheliegenden Begriff der erreichten Allergie erklären können und vorerst noch müssen, doch fanden wir hier die Verhältnisse doch weit komplizierter liegend, als im allgemeinen wenigstens angenommen wird. Nach ihrer Erfassung scheint alles dagegen wesentlich vereinfacht, da sich unsere speziellen Ergebnisse bei den Roseolen ganz ungezwungen in den Gesamtrahmen unserer Auffassung einpassen und uns neue Beweise für die Richtigkeit unserer früheren Ausführungen geben.

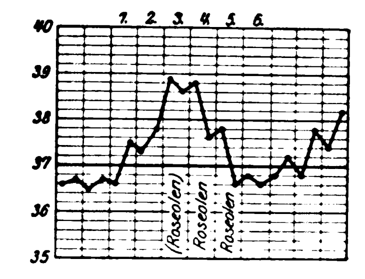
Verwertbare Resultate über Zahl und Zeit des Roseolenauftritts bekommt man nur dann, wenn man den Kranken täglich genau nach Roseolen absucht, die gefundenen mit täglich wechselndem Farbstoff umrändert, sodaß man Roseolenkurven bekommt. Unsere Beobachtungen waren dadurch erleichtert, daß unser Typhuskrankenmaterial in den letzten 3—4 Jahren überwiegend aus weiblichen, meist jugendlichen Personen mit guter, weißer Haut bestand, sodaß man das Auftreten selbst nur vereinzelter Roseolen absolut sichern konnte. Begünstigt waren unsere Untersuchungen durch mehrere von Anfang an beobachtete Hausinfektionen, sowie durch die Frühfälle der oben erwähnten größeren Endemie 1920, sodaß wir uns auch ein eigenes begründetes Urteil über das wichtige Ersterscheinen der Roseolen erlauben können. Wir können nur auf einige für unsere Ziele hier besonders wertvolle Beobachtungen eingehen.

Frühroseolen.

Wichtig und — vielleicht aus dem Grunde seltener Beobachtungsmöglichkeit heraus — nicht allgemein bekannt ist die Tatsache, daß

Roseolen schon in den allerersten Stadien des Typhus auftreten **können**, namentlich bereits in den prodromalen Vorfieberwellen, die wir oben erwähnten. Schon hier erhebt sich natürlich wieder die eingangs gestreifte Frage: diese Frühbeobachtungen sprechen unter anderen eindeutig gegen die Auffassung, daß für das Auftreten der Roseolen hauptsächlich das Bakterienwachstum in der Haut als solches ausschlaggebend sei. Denn es wäre kein Grund ersichtlich, warum hier bei diesen Fällen die Keime schon nach wenigen Tagen, in anderen erst weit später (nach 9—11 Krankheitstagen und Prodromalfieber) zu einer roseolenfähigen Menge herangewachsen sein sollten. **Die Lösung der Frage kommt auf anderem Wege: Wir haben bei diesem Prodromalbeobachtungen ganz bestimmte zeitliche Gesetzmäßigkeiten erkannt, die für die Bewertung der Roseolen von größter Bedeutung sind.**

Gehen wir von dem in der Prodrome häufig klar erkennbaren Fiebergrundtyp aus (s. o.), so sehen wir, daß Roseolen im aufsteigenden Teil der Temperaturbewegung fehlen, manchmal erscheinen sie kurz vor oder am Kulminationspunkt, am häufigsten aber kurz nach ihm im 1. Teil des abfallenden Schenkels, um in seinem 2. Teile wieder zu fehlen. Schon hier ist es schwer, allgemein gültige Roseolentage aufzustellen, da der Kulminationspunkt der Welle nicht schematisch von jedem Kranken am 3. Tage der ablaufenden Reaktion erreicht wird. Manchmal fällt die Kurve vom Kulminationspunkt an rasch, fast kritisch ab, sodaß die weitere „Entfieberung" in Normalbreiten sich abspielt, nicht für jeden klar erkenntlich. In solchen Fällen treten die Roseolen dann auch an „fieberfreien" Tagen auf. Wir greifen 7 einwandfreie Beobachtungen heraus und geben nebenstehende Durchschnittskurve, die zeigt, daß Roseolen während einer Prodromalwelle am 3.—5. Tage der Reaktion entstehen können. Was sagt diese Beobachtung? Schon ihre Regelmäßigkeit spricht für Gesetzmäßigkeit. Im 1. Teil der Welle, der uns durch Fieberanstieg auf die Minderwertigkeit der Abwehr hinweist, fehlen die Roseolen und erscheinen an dem Punkt, von wo an alles auf Besserung hinweist, um im Endstadium der Reaktion, dem günstigsten noch nicht festhaltbaren Augenblick, wieder zu fehlen. Auch hier wieder die Frage: Wollen die Bakterien im Reaktionsbeginn nicht oder können sie nicht und warum erscheinen die Roseolen um den Kulminationspunkt herum dann auf einmal? Viel einfacher und ungezwungener ist auch hier die Erklärung: Mit Wiedererreichung einer gewissen Reaktionsstärke (Kulminationspunkt) kann der Mensch nun —



Kurve 11.



nicht nur allgemein, wie der Fieberabfall zeigt, sondern — auch lokal einen energischen Kampf führen, der von der noch ungünstigen Unempfindlichkeit über die Giftempfindlichkeit (Roseolenauftritt) zur günstigen Unempfindlichkeit führt. Ziel jeder einzelnen Abwehrreaktion — gleichgültig, ob sie durchzudringen vermag oder nicht — ist es, die beim sich steigernden Kampf gebildeten Gifte unschädlich zu machen, so daß Lokalreaktionen einerseits überflüssig, andererseits infolge besserer Giftbeseitigung und fehlenden Giftreizes überhaupt unmöglich werden.

Roseolen im weiteren Krankheitsverlauf.

Wir sehen also in den Roseolen den Ausdruck lokalen Kampfes, der aber zur Zeit noch unentschieden ist. Diese Widerstandskraft kann aber größtenteils wieder verloren gehen, denn man sieht Fälle, die jetzt im Anschluß an die Prodromalerscheinungen treppenförmig ansteigende und späterhin zur Continua zusammenfließende Temperaturen bekommen. Trotzdem nun die einzelnen Reaktionen im Fieberverlauf nicht mehr deutlich abgrenzbar erscheinen, kann man den Wechsel im immunbiologischen Zustand auch während dieses Krankheitsabschnittes noch manchmal an den Roseolen verfolgen: Während der nächsten Reaktion, also den ersten 4—6 Tagen der „Haupterkrankung" (bei deutlicher prodromaler Vorwelle also bereits die 2. sichtbar werdende Reaktion!) ist die Fähigkeit, Roseolen zu bilden, noch nicht wieder erreicht, der Organismus ist trotz anfänglicher guter Gegenwehr jetzt unterlegen. Mit Ablauf der zweiten Reaktion (also eigentlich bereits der 3., s. o.) ist häufig eine bessere Reaktionsfähigkeit wieder erzielt, es erscheinen nun ziemlich regelmäßig am Ende dieser 2. Reaktion um den 9. Krankheitstag (die Prodromalwelle abgerechnet) zögernd die ersten blassen Roseolen. Trotzdem die Temperatur nun vom Wendepunkt an allmählich abfallen kann, und das Allgemeinbefinden sich auch langsam bessert, sehen wir doch noch Roseolenschübe zu ganz bestimmten, oft vorauszuberechnenden Zeiten: Kritische Tage sind dann weiterhin der 11.—13., der 17. Krankheitstag usw.

Aroseoläre schwere Fälle.

Wir müssen uns namentlich bei den schweren Fällen, bei denen die Reaktionsfolge nicht mehr deutlich in Erscheinung tritt, immer den Fiebergrundtyp der kulminierenden Welle vor Augen halten, dann werden wir auch schwerere Fälle deuten lernen. Nicht jede Reaktion kann durchdringen, so daß der Reseolenmangel während ihres Ablaufes sich aus der noch nicht beseitigten Unfähigkeit herleitet. Wir kennen solche schwere Fälle, bei denen zahlreiche Reaktionen ablaufen müssen, ehe es einmal zu dem immunbiologischen Zustand kommt, in dem der



Organismus mit den lokal sichtbar werdenden Zeichen der Allergie, den Roseolen antworten kann, ja wir kennen Fälle schwererer Art, die überhaupt während des ganzen Krankheitsverlaufs keine Roseolen zeigten (selten), die auch klinisch oft den Eindruck machen, als sei die Krankheit in schwerem Stadium zum Stillstand gekommen (starre Continua). Die mit der hier leicht erweisbaren Bakteriämie wohl auch in die Haut gelangenden Keime werden aber infolge Unvermögens nur langsam abgebaut. Sie müssen trotz schwerem Zustand irgendwie vernichtet werden, sonst müßten sie doch an der Haut einmal zum Vorschein kommen oder später in Zeiten der Besserung als Roseolen in Erscheinung treten. Der langsame Abbau (?) und die mangelnde Reaktionsfähigkeit des Körpers, speziell der Haut, bedingen aber noch keine, auf Allergie hinweisenden Röseolen[1]).

Einige besondere Beobachtungen müssen bei diesen ohne Roseolen einhergehenden Fällen erwähnt werden. Zwei von ihnen waren durch die an unserem Material sehr seltenen typhösen Muskel- und Knochenkomplikationen ausgezeichnet: In einem Falle setzte der Typhusbacillus eine leichte Myositis der Wadenmuskulatur in dem sehr langen amphibolen Stadium, in dem 2. Fall, der nach schwerer frühzeitiger Darmblutung (!) eine besonders lange starre Continua hatte, verursachte er eine ausgedehnte Beckenosteomyelitis, die Pfanne, Gelenkkopf und Hals ergriff und später durch Mischinfektion zu deren Zerstörung führte. Die Zahl der Beobachtungen ist natürlich zu bindender Verwertung zu klein, doch verweisen wir in diesem Zusammenhang auf unsere früheren gegensätzlichen Beobachtungen beim Schutzgeimpften, bei denen der Typhusbacillus noch nicht als Eitererreger bekannt geworden ist.

Nebenbei möchten wir aus einer großen Untersuchungsserie von über 80 Fällen heraus bemerken, daß dieser letzterwähnte aroseoläre Typhus noch dadurch ausgezeichnet war, daß er bei täglicher intracutaner Prüfung gegen verdünnten Typhusimpfstoff durch Wochen hindurch selbst bei Mengensteigerung keine Spur einer Quaddelreaktion aufbrachte, und auch auf diese Weise seine — unter unserem Material bisher sehr seltene — absolute Reaktionsunfähigkeit (negative Anergie) erwies!

Kehrt man von diesen Fällen zurück zu solchen, die ebenfalls ohne Roseolen einhergehen, aber meist durchaus leicht verlaufen, so führt der Weg zum Verständnis dieser erst über das leichte Krankheitsstadium der Rekonvaleszenz schwererer Fälle und über leichte und leichteste mit Roseolen einhergehende Fälle.

[1]) Aus dieser Vorstellung: Fehlen von lokalen Entzündungserscheinungen aus Reaktionsunfähigkeit eröffnen sich auch für die Entzündungslehre neue Gesichtspunkte, auf die wir in einer späteren Mitteilung eingehen werden.



Spätroseolen.

Roseolen in der Rekonvaleszenz.

Nachdem wir erst einmal bei einigen Patienten, die schon weit in der Rekonvaleszenz, mitunter z. B. bei einer paroxysmalen 1tägigen Fieberzacke plötzlich wieder Roseolen bekamen, auf das Spätvorkommen von Roseolen selbst aufmerksam geworden waren, untersuchten wir alle Kranken noch lange nach der Entfieberung: Nach schwerem langwierigem Typhus treten die Roseolen verhältnismäßig selten nochmals in der fieberfreien Zeit auf, während sie bei leichteren bis mittelschweren, namentlich aber rasch entfiebernden Fällen öfter noch wiederholt in der fieberfreien Zeit erscheinen. Wichtig ist nun, daß das Erscheinen der Roseolen in der Rekonvaleszenz fast regelmäßig mit den von uns schon immer als bedeutungsvoll hervorgehobenen geringfügigen Temperaturanomalien zusammenfällt und mithin auch hier periodisch ist. Kurven IV, V, VI, VII und VIII, auf denen das Verhalten der Roseolen mit verzeichnet ist, zeigen diese Verhältnisse sehr deutlich. Die Zahl der in der Rekonvaleszenz neu erscheinenden Roseolen ist nur in den seltensten Fällen eine größere, meist handelt es sich um 6—8, manchmal mehr oder weniger, sodaß man die Haut des Kranken schon sehr genau kennen muß, um hier sicher zu urteilen.

Was besagen nun diese Beobachtungen? Sie sind einerseits ein neuer Beweis für unsere immer wieder vertretene Ansicht: „klinische" Heilung (Rekonvaleszenz) trotz Fortbestehens des zurzeit nur gebremsten Infekts, andererseits zeigen sie, daß der immunbiologische Zustand noch weit bis in die Rekonvaleszenz hinein periodisch wechselt. Zeiten der jetzt günstigen Unempfindlichkeit (Symptomrückgang, aroseolär, fieber- und beschwerdefrei) wechseln mit Zeiten erhöhter Empfindlichkeit (Temperaturanomalien, evtl. auch Roseolen). Diese bei den schweren Fällen so sehr erwünschte (hier immunbiologisch-therapeutisch auch anzustrebende!) Allergie ist in der Rekonvaleszent zwar kein prinzipiell prognostisch schlechtes Zeichen, aber der Beweis, daß der Kampf noch nicht abgeschlossen ist: das günstige Gleichgewicht oder das Überwiegen der menschlichen Abwehr kann durch uns unbekannte Faktoren zu ungunsten des Menschen wieder gestört werden. Die einzelnen Reaktionen verlaufen dann bei Ausbruch des klinischen Rezidivs genau so ab wie bisher, aber relativ minderwertig, die Temperatur steigt infolge Entgiftungsminderwertigkeit wieder höher an und die einzelnen Wellen können erneut zur Continua zusammenfließen.

Und so wird uns auch das schon den alten Klinikern bekannte frühere Auftreten der Roseolen im Rezidiv verständlich.



Roseolen im Rezidiv.

Das Auftreten der Roseolen im Rezidiv ist genau so „unregelmäßig" als bei den anderen Krankheitsabschnitten. Ist das Rezidiv schwerer oder langwieriger als die einleitende Erkrankung, so können die Roseolen später erscheinen. Diese Beobachtung bedarf nach unseren bisherigen Ausführungen eigentlich keiner weiteren Erklärung mehr: es wird eben dann infolge erneuten Durchbruchs der Abwehr der allergische Zustand erst später nach längerem schwererem Kampf erreicht. Bei Rezidiven, die leichter als die Haupterkrankung verlaufen, treten sie erfahrungsgemäß früher auf. Absolut für jeden Fall gültige Termine lassen sich auch hier nicht geben, man sieht auch hier die verschiedensten Verhältnisse, die nur dem verständlich werden, der sich immer wieder klar macht, daß die sog. klinischen Rezidive aus mehreren Einzelreaktionen bestehen, also mehrgliederig sind. Kommt es nun nach einiger fieberfreier Zeit durch einen unbekannten Zwischenfall zu einer Störung des erreichten günstigen immunbiologischen Zustandes, so kann die nächste, diesem Zwischenfall folgende Abwehrwelle den mächtiger gewordenen Keimen zwar nicht mehr energisch genug, aber eben noch hinreichend standhalten, die Durchseuchungsresistenz ist nicht mehr ganz zu durchbrechen, der Organismus antwortet noch mit stärkeren Empfindlichkeitsreaktionen. Und so sehen wir, daß er bei Rezidiven in der 2. Hälfte der ablaufenden Reaktion, also am 3.—5. Rezidivtage, noch Roseolen bilden kann. Damit ist häufig auch die menschliche Übermacht schon wieder gewonnen: es folgt eine 2. ohne Roseolen einhergehende und zu Fieberabfall führende Reaktion, sodaß das zweigliederige Rezidiv mithin abgelaufen ist.

Nicht immer dringt diese (auf das Rezidiv bezogen) 1. Reaktion noch stärker durch, bei der 2., schon ohne Roseolen einhergehenden, ist die Durchseuchungsresistenz nunmehr erneut durchbrochen — es folgt ein schweres, 2—3 Reaktionen keine Roseolen zeigendes Rezidiv, bis es endlich auch hier wieder gelingt, den ausgesprochenen allergischen, zu Roseolen führenden Zustand wiederherzustellen (9., 13., 17. Krankheitstag).

Das frühzeitigere Auftreten der Roseolen im Rezidiv ist also in absolute Parallele mit unseren Prodromalbeobachtungen zu setzen: beide Male zeigt das Auftreten von Roseolen in der Mitte der ablaufenden fälligen Reaktion um den 3.—5. Tag daß schon oder wieder heftiger Kampf besteht, der aber den Menschen noch im Stadium der günstigen Abwehr trifft (Allergie). Sie kann verloren gehen — dann folgen ausgesprochene Insuffizienzerscheinungen mit klinisch meist schweren Krankheitszuständen (Haupterkrankung, schweres, längere Zeit aroseoläres Rezidiv).



Roseolen-Massenschübe.

Die allergische Natur der Roseolen wird besonders durch solche Fälle verständlich, bei denen im Krankheitsverlauf ganz plötzlich sehr zahlreiche Roseolen mit rasch eintretender Besserung erscheinen. Derartige Fälle sind wohl allgemein bekannt — nur müssen wir sie anders als bisher werten. Ein kurzes Beispiel: ein 21 jähriges junges Mädchen wird von einer Leipziger Krankenanstalt mit genau geführter Temperaturkurve und der bakteriologisch erwiesenen Diagnose „Typhus" in ziemlich schwerem Zustand eingeliefert. Keine Roseolen. Zweitägige Beobachtung: Continua zwischen 38,5 und 39°. Am 3. Tage der Beobachtung Temperaturanstieg auf 39,5, kurzdauernde, wesentliche Verschlechterung, sodaß Campher und Coffein nötig werden. Innerhalb 24 Stunden ist jetzt die Patientin an Stamm, Extremitäten und Hals mit Roseolen wie übersät, sodaß man an Fleckfieber denken konnte. Mit „Ausbruch" des Exanthems rasch kritisch-lytische Entfieberung mit schneller Besserung des schwer gewordenen Zustandes. Bei solchen Fällen wird man ganz unwillkürlich an die präkritischen Temperatursteigerungen bei Pneumonie und an Analogien bei den exanthematischen Erkrankungen erinnert. Sie zeigen uns doch ganz deutlich, daß ein längere Zeit hindurch minderwertiger, infolgedessen schwerkranker Organismus ganz plötzlich in die Übermacht gelangt. Die menschliche Übermacht führt jetzt vorüberhehend zu sehr starker Giftbildung (Temperaturanstieg, Schock), doch werden jetzt die Gifte rasch in nicht mehr giftig wirkende Spaltprodukte übergeführt (rasche Entfieberung). Die Roseolen, die vorher fehlten, können jetzt im Stadium der erhöhten Reaktionsfähigkeit erscheinen. Die Massenhaftigkeit derselben gibt zu denken und spricht dafür, daß auch alte, bisher reaktionslose Bakteriensiedelungen jetzt auf einmal genau so ansprechen wie ganz frische. Nicht unwichtig erscheint die allerdings erst bei einigen derartigen laufend auf Roseolen kontrollierten Fällen gemachten Beobachtung, daß man sie hier im weitern Verlaufe nicht wieder findet und daß wesentliche Temperaturanomalien, namentlich klinische Rezidive, nicht mehr zur Beobachtung kamen. Dadurch wird der Vergleich mit der pneumonischen Krise noch verständlicher: die erzielte Umstimmung ist nachhaltig genug, um den Krankheitskeimen nicht nochmals die Übermacht gewähren zu müssen und um bei den nunmehr noch nötigen Aufräumungsarbeiten weitere Schäden zu verhüten.

Leichte und leichteste, abortive, mit Roseolen einhergehende Fälle.

Das plötzliche Auftreten zahlreicher Roseolen bei anfangs schweren Fällen ist auf Grund klinischer Erfahrung im allgemeinen ein günstiges prognostisches Zeichen. Bei diesen Fällen muß der günstige immun-



biologische Zustand erst erzwungen werden. Bei anderen Individuen ist er schon von vornherein — sei es experimentell durch Schutzimpfungen, sei es von Natur aus — gegeben. Wir nähern uns damit den leichten und leichtesten Formen, bei denen die Roseolen das verschiedenartigste Verhalten zeigen können. Hier interessiert vorerst die Tatsache ihres möglichen Auftretens und ihr zeitliches Erscheinen. Wesentlich ist, daß die Roseolen beim Typhus Schutzgeimpfter, selbst wenn sich die Verlaufsart nicht allzusehr von den „typischen" Formen entfernt, sehr häufig **früher** als beim Ungeimpften erscheinen: Man beobachtet sie hier, wie uns einige frühzeitig in Behandlung gekommene Fälle zeigten, schon in den allerersten Tagen. Von einer genaueren Terminfestlegung müssen wir absehen, da wir bei diesen Kranken nur in sehr seltenen Fällen den wirklichen Krankheitsbeginn selbst beobachten konnten. Wenngleich es gerade bei Schutzgeimpften durch häufig plötzlicheren Krankheitsbeginn leichter ist, auf Grund der Anamnese den 1. Krankheitstag zu bestimmen, so sind die Angaben selbst intelligenter Kranker doch zu ungenau, um wirklich beweisend verwertet zu werden. **Hans Curschmann** gibt, ebenfalls unter Betonung des früheren Roseolenauftritts beim Schutzgeimpften, den 4.—6. Krankheitstag an, also einen ganz ähnlichen Termin, den wir bei unseren Prodromalbeobachtungen feststellen konnten.

Warum erscheinen sie beim Schutzgeimpften — auch für manchen Kindertyphus treffen ähnliche Voraussetzungen zu — durchschnittlich früher? Hier zeigt uns doch später der an sich gemilderte Krankheitsverlauf, daß der künstlich gesteigerte Durchseuchungswiderstand nur außerordentlich schwer zu durchbrechen ist, dieser Organismus ist — falls der Infekt in Schutzorten überhaupt aufzukommen vermag — **schon von vornherein allergisch und antwortet schon sehr früh mit kräftigen lokalen und allgemeinen Reaktionen.** Die Roseolen sind hier selten, weil nur wenige Keime die Blutbahn lebend verlassen dürften.

Auch beim ungeimpften Erwachsenen ist dieser stark allergische Zustand mitunter schon von Natur aus gegeben. Ganz ähnlich, wie man den Insuffizienzzustand gegen Typhusbacillen bei manchen Familien besonders stark ausgesprochen findet, sieht man auch diese starke Allergie gegen Typhus bei nahestehenden Familienmitgliedern prinzipiell gleichwertig ausgebildet. (Familientyp der Krankheitsabwehr). Bei diesen stark allergischen Individuen entstehen dann rasch einsetzende, sehr leicht und meist auch rasch ablaufende, häufig aber (ganz ähnlich, wie beim Schutzgeimpften) in ein subfebriles Stadium übergehende Krankheitsbilder, die außerhalb von Epidemien oft nur zufällig ätiologisch zu sichern sind. Viele derartige Fälle verlaufen völlig ohne Roseolen, bei manchen aber treten sie doch auf. Gerade derartige



leichteste Fälle sind für das Verständnis des ganzen immunbiologischen Mechanismus der Krankheitsabwehr, wie folgender Fall zeigt, von besonderer Wichtigkeit:

Eine 20jährige Schwester kommt mit den allerersten leichtesten Krankheitserscheinungen in stationäre Beobachtung. Noch am Tage vorher gearbeitet, nachmittags die Schule besucht, abends nach einem Tanzvergnügen später als gewohnt zur Ruhe gekommen. Früh mit Kopf- und Rückenschmerzen erwacht, 8 Uhr 37,6°, 10 Uhr 38,6°, Leukopenie von 2360. Fieberverlauf siehe Kurve 7, Kurvenbeginn 1. Krankheitstag. Am 3. Tag deutliche Schwellung der Milz, deren weiteres Verhalten bis weit in die fieberfreie Zeit hinein periodisch wechselte (auf der Kurve mit verzeichnet). Fast kritische Entfieberung vom 3. zum 4. Krankheitstage, jetzt Auftreten von spärlichen Roseolen. Vom 7. bis 11. Krankheitstag eingliederige Welle mit Kulminationspunkt bei 38° um den 8. Krankheitstag. An diesem und am folgenden Tag sehr zahlreiche Roseolen (30 und 20), leichtester, influenzaartiger Zustand. Abermals 4 Tage später (13. Krankheitstag) und nach weiteren 4 Tagen (17. Krankheitstag) erneut Roseolen, beide Male nur sehr spärlich. Das periodische, synchron mit Temperaturbewegung und Milzschwellung gehende Erscheinen der Roseolen war in diesem Falle außerordentlich deutlich.

Wesentlich für die allgemeine Bewertung der Roseolen ist bei diesem Falle folgendes:

1. Der an sich eigenartige Krankheitsverlauf. Die Krankheit verläuft „prodromal", von einer eigentlichen Haupterkrankung im Sinne des Typhus kann hier überhaupt nicht gesprochen werden. Der Verlauf ist anfangs deutlich gegliedert und pendelt dann — ähnlich wie auch sonst in der Rekonvaleszenz und namentllch bei therapeutisch Vaccinierten — ganz allmählich wellenförmig („um 2 Etagen tiefer") aus.

2. Das frühzeitige Auftreten von Roseolen am 4. Krankheitstag, also im 2. Teil der 1. sichtbar werdenden Reaktion nach fast kritischer Entfieberung! Wir stellen diese Beobachtung mit den oben erwähnten Prodromalroseolen in eine Reihe: die Kranke, bei der die Bakterien vorübergehend natürlich auch einen kleinen Vorteil errungen haben müssen, antwortet darauf aber sofort mit einer kräftigen, fast kritisch durchgeführten Abwehrreaktion. Ihr Durchseuchungswiderstand ist aber nicht, wie es bei anderen Individuen — häufig durch die nun folgende „Haupterkrankung" kenntlich — der Fall ist, durchbrochen, sie bleibt Herrin der Situation, kräftig allergisch, und löst nun sofort die ganze „Krankheit" in einzelne Reaktionen auf, was andere Individuen erst nach langem schwerem Kampfe vermögen. Noch einmal kommt es zu demselben Termin, an dem sonst bei anderen Kranken jetzt die Temperatur treppenförmig ansteigt, zu einer Kraftprobe, aber auch hier hilft der Kranken der gut allergische Zustand über die kritische Zeit hinweg: erneute prompte, nicht zu durchbrechende Reaktion, die Allergie bleibt erhalten oder wird sogar noch gesteigert, plötzlicher Massenschub von Roseolen an und nach der Reaktionskulmination. Von besonderem Interesse war hier bei diesem Massenschub, das Aus-



sehen der Roseolen genauer zu betrachten: sie traten als kleine, aber stark erhabene, hochrote Fleckchen auf, deutlich unterschieden von den meist flachen, wenig erhabenen, blasseren Roseolen der schweren Fälle.

Auf diese immunbiologisch wichtigen Unterschiede im Roseolenaussehen können wir heute noch nicht genügend eingehen, da wir selbst erst weitere Erfahrungen zu dieser Frage, evtl. unter Zuhilfenahme des Capillarmikroskops sammeln müssen. Sicher ist: zwischen Roseole und Roseole ist ein gewaltiger, späterhin sicher verwertbarer Unterschied: wir sehen kleine, zart rosa gefärbte Fleckchen mit und solche ohne weißen Hof, es gibt hochrote, kaum das Hautniveau überragende und solche, die stark papulös sind, scharf begrenzte und wiederum solche, die kaum nach Deutlichwerden unscharf, bläulichverwaschen erscheinen, weiter manchmal sehr kleine, manchmal dagegen wieder große (ähnlich wie bei den gutartiger verlaufenden Paratyphusfällen), ferner rasch verschwindende und dagegen wieder solche, die zentral ausgesprochene, fast an Nekrose erinnernde Veränderungen durchmachen, bräunlich livid verfärbt, um dann auch glatt abzuheilen. Schon bei Curschmann finden sich ähnliche in diesem Sinne sprechende kurze Beobachtungsnotizen.

Diese eben an Hand eines besonders wertvollen Falles kurz skizzierten mit Roseolen einhergehenden leichtesten Fälle leiten über zu Fällen leichterer Art, die ohne Roseolen einhergehen.

Aroseoläre leichte Typhusfälle.

Da gerade diese leichtesten Fälle doch nur sehr selten in frühzeitige Beobachtung kommen und da weiterhin selbst bei Frühbeobachtung infolge des leichtesten Krankheitseindrucks meist kaum an Typhus gedacht wird, so können Frühroseolen, die durchaus zu erwarten sind, hier besonders leicht übersehen werden. Auf Grund eigener Beobachtungen können wir aber sagen, daß es namentlich bei den Schutzgeimpften und auch bei Ungeimpften leichteste Fälle gibt, die selbst bei sehr früher Beobachtungsmöglichkeit im ganzen Krankheitsverlauf nie Roseolen erkennen ließen. Die Bakteriämie ist bei diesen Fällen sicher auch vorhanden, für uns aber meist außerordentlich schwer erweisbar, weil die das Blut passierenden Keime schnell abgetötet werden. Die Möglichkeit, daß Roseolen überhaupt entstehen, ist hier an sich schon geringer. Immerhin müssen wir daran denken, daß selbst wiederholt negative Blutbefunde noch nicht unbedingt dafür sprechen, daß nicht doch einige lebensfähige Keime die Blutbahn wieder verlassen und in die Haut gelangen können, denn man sieht doch Fälle, die blutkulturell öfter negativ sind und trotzdem Roseolen zeigen. Das Fehlen der Roseolen bei den leichtesten und leichteren, blutkulturell negativen Fällen



können wir daher nur aus dem Gesamtbefund und Zustand heraus zu erklären versuchen: Der immunbiologisch günstige Zustand vernichtet die in die Haut gelangenden Keime so schnell und spaltet die Zerfallsgifte so tief, daß weder quantitativ noch qualitativ Stoffe entstehen, die der selbst empfindlichste (allergische) Organismus nicht mehr mit Roseolenbildung beantworten könnte.

Ein direkter Beweis für einen solchen Erklärungsversuch ist heute noch nicht zu erbringen, doch kommt man dem Kernpunkt der Frage vielleicht durch eine Gegenüberstellung der häufig mit und der häufig ohne Roseolen einhergehenden Fälle etwas näher.

Es ist schwer, bestimmte Gruppen von Fällen aufzustellen, die ohne und die mit Roseolen einhergehen, da schon bei 2 scheinbar fast gleichgelagerten Fällen das Verhalten der Roseolen verschieden sein kann. Wir können daher nur trennen zwischen Formen, die erfahrungsgemäß regelmäßig bis häufig von Roseolen begleitet sind, und solchen, bei denen sie besonders häufig fehlen.

Auffallend oft fehlen die Roseolen bei denjenigen Typhusformen der Schutzgeimpften, die sich mehr und mehr von der klassischen Form in der Richtung der Krankheitsabschwächung entfernen. Häufig fehlen sie weiter bei den leichteren, periodisch subfebrilen Formen der kleineren Kinder, und fast ebensooft bei den abortiven Formen der (ungeimpften) Erwachsenen. Diesen Formen des Typhus, bei denen die Roseolen fehlen oder fehlen können, ist der Grundzug der Krankheitsmilderung infolge individuellen oder alterseigenen erhöhten Krankheitsschutzes gemeinsam. Vielleicht gehört hierher auch die Beobachtung, daß die Roseolen bei alten Leuten ebenfalls sehr häufig fehlen, doch muß diese Erscheinung hier sehr vorsichtig bewertet werden. Man kann sie so deuten, wie bei den eben genannten Gruppen, da die Erfahrungstatsache dafür spricht, daß ältere Leute an sich eine höhere Immunität gegen Typhus besitzen als jüngere, doch widerspricht dem zum Teil die klinische und pathologisch-anatomische Beobachtung. Denn wir sehen bei älteren Leuten häufig ein subakut bis subchronisch sich hinziehendes, ohne Komplikationen nicht besonders bedrohliches Krankheitsbild, das uncharakteristisch ablaufende, wellenförmige Temperaturbewegungen in mittleren Lagen zeigt, ohne daß sich oft längere Zeit hindurch ein wesentlicher Fort- oder Rückschritt der Erkrankung geltend machen könnte. Energische Reaktionen sehen wir eigentlich hier verhältnismäßig selten (wofür unter anderem auch der pathologisch-anatomische Befund zu verwerten wäre!). Das Fehlen der Roseolen muß also hier zum mindesten der Überlegung Raum geben, daß der alternde Organismus, namentlich aber die Haut, überhaupt nicht mehr zu energischen, Roseolen ergebenden Reaktionen befähigt ist. Solange wir nicht in der Lage sind, eingehende immunbiologische Vergleichs-

untersuchungen auch beim Typhus alter Leute in größerem Umfange vorzunehmen, wird man auch hier auf Vermutungen angewiesen sein.

Im Gegensatz zu diesen leichteren, häufig ohne Roseolen verlaufenden Formen findet man sie bei der großen Gruppe der mittelschweren und schweren Fälle fast regelmäßig. Sie erscheinen hier öfter, in deutlich periodischen Schüben, als Zeichen dafür, daß das Stadium des schweren Kampfes (Allergie) sich über einen längeren Zeitraum wechselnd und unentschieden hinzieht, ehe der Zustand der besseren Entgiftung und Giftunempfindlichkeit erreicht ist.

Als Endglied finden wir endlich die seltenen völlig aroseolären schweren Fälle, bei denen auch der Gesamtzustand auf eine schlechte Reaktionsfähigkeit hinweist[1]).

Man sieht: es kommt bei dem speziellen Problem der Roseolen im wesentlichen auf die 2. Komponente der Immunität, auf die Giftbildungsart und Giftempfindlichkeit hinaus, denn die 1. Komponente, die antibakterielle Immunität kann hier in der Haut nicht einzig ausschlaggebend sein, da doch die Bakterien in den Roseolen — von seltenen Ausnahmen (Bläschenbildung, Nekrosen) abgesehen — regelmäßig schnell zugrunde gehen. Die Abtötung der Keime ist in der Haut fast absolut gesichert und auch bei schweren Fällen verbürgt — ausschlaggebend ist das, was wir früher als Giftbildungsmechanismus bezeichneten, also die Art, wie der Organismus einerseits die Bakterien erledigt und andererseits, wie er die bakteriellen und zelligen Zerfallsprodukte beseitigt, und wie giftempfindlich der Organismus selbst ist. Bakterienabtötung und Giftbeseitigung gehen Hand in Hand, sind nicht zwei getrennte Funktionen, die wechselnden Fernwirkungen (Krankheitserscheinungen) sind nur Ausdruck der wechselnden Abwehrbereitschaft, die unter besonderen Bedingungen auch eine erhöhte Reaktionsfähigkeit auf bestimmte Giftstoffe (Roseolenbildung) in sich schließt.

Die Wirkungsstärke dieses zusammenhängenden, teils humoralen, teils an die Zelltätigkeit gebundenen Funktionskomplexes: Bakterienabtötung—Giftentstehung—Giftbeseitigung—Giftempfindlichkeit ist im

[1]) Anhangsweise sei bemerkt, daß wir diesen schweren aroseolären Formen die foudroyant verlaufenden Fälle gegenüberstellen könnten, bei denen man — nach unseren bisherigen, noch nicht sehr zahlreichen Beobachtungen — mitunter besonders reichliche, auffallend große, bräunlich verfärbte Roseolen findet. Auf die besonderen klinischen Eigenarten, die diese foudroyanten Fälle scharf herausheben, kann hier nicht eingegangen werden. Sie bilden aber einen neuen Beweis für die auch von anderen Krankheiten und vom Tierexperiment her bekannte Erscheinung, daß unter uns unbekannten Bedingungen gerade aus gutem Abwehrvermögen heraus schwerste Schäden entstehen können, während ein anderer Organismus, der die Infektion weniger stürmisch anpackt, mit geringeren, immer wieder ausgleichbaren Schäden davonkommen kann.



Krankheitsablauf einem periodischen Wechsel unterworfen: Zeiten der Funktionsstärke wechseln mit solchen der Schwäche.

Immunbiologische (prognostische) Bedeutung der Roseolen.

Welche Stellung nehmen nun in diesem ständigen Wechsel die Roseolen ein, die nach unseren Beobachtungen hauptsächlich dann auftreten, wenn der Organismus während des Ablaufes einer Reaktion aus dem Zustand der Minderwertigkeit herauskommt und jetzt Maßnahmen treffen kann, die zur — wenn auch nur vorübergehenden — Entgiftung führen. Die Roseolen müßten also eigentlich ein prognostisch günstiges Zeichen sein, doch läßt sich dieser Satz sicher nicht verallgemeinern. Man hat bisher mit den Roseolen in prognostischer Beziehung nicht allzuviel anzufangen gewußt, hauptsächlich deshalb, weil man sie von bakteriologischen Gesichtspunkten aus beurteilt hatte, weil man in ihnen im wesentlichen nur das Zeichen der Keimverschleppung, also der Generalisierung, gesehen hatte. Damit war für uns bisher eigentlich die Vorstellung der prognostisch schlechten Bedeutung verknüpft, wenngleich ihr mitunter massenhaftes Vorkommen bei plötzlich günstigem Verlauf, sowie ihr Fehlen oder Zurücktreten bei schweren Fällen eine andere Bewertung nahelegen mußte. Auch hier können wir nur vorwärtskommen, wenn wir nicht verallgemeinern und nicht nur fragen, was bedeuten die Roseolen bei einem Fall von Typhus, sondern wir müssen hier erst wieder die individuell besonders geartete Äußerungsform der Krankheit erfassen und die Frage weit enger stellen: Was bedeuten Roseolen bei dieser oder jener Form von Typhus? Denn die Bewertung desselben Phänomens kann bei verschiedenen Formen verschieden sein.

Überblicken wir bereits einen längeren Krankheitsverlauf, so wird es meist nicht allzuschwer sein, zu einem Urteil zu kommen. Manchmal sehen wir aber schon in den allerersten Krankheitsstadien Roseolen, und gerade hier käme es doch darauf an, sie prognostisch zu werten. Wir müssen uns daher fragen, was besagt denn das Auftreten von Roseolen überhaupt? Sie sind das Zeichen lokalen Kampfes (Allergie), haben aber zur Voraussetzung, daß einige Zeit vorher Keime lebensfähig die Blutbahn passiert haben. Eigentlich bestehen keine Einwände, daß nicht auch bereits abgetötete, in die Haut gelangende Keime Roseolenbildung auslösen könnten, doch werden Typhuskeime wahrscheinlich nur als Einzelindividuen verschleppt, sodaß doch wohl vorher eine gewisse Vermehrung in der Haut stattfinden muß, bis die nötigen quantitativen Voraussetzungen erfüllt sind. Die Roseolen sind also sicher ein Insuffizienzzeichen des menschlichen Organismus, eigentlich der nachträgliche Beweis vorhanden gewesener Minderwertigkeit, da es ihm,

wenn auch nur vorübergehend, nicht geglückt ist, die Verschleppung lebensfähiger Keime zu verhüten — sie sind aber umgekehrt auch der Ausdruck dafür, daß der Organismus wieder in die Lage gekommen ist, das Versäumnis nachzuholen, die Keime wenigstens in der Haut mit kräftigen Lokalreaktionen und hoher Giftempfindlichkeit zu vernichten.

Die Roseolen sind also eigentlich nur ein Zeichen der verschiedenen Reaktionsfähigkeit der Haut, also ein Lokalsymptom, doch dürfen wir sie mit Einschränkung auch als den Ausdruck der Allgemeinreaktionsfähigkeit bezeichnen, seit wir den Parallelismus zwischen Allgemeinreaktion (Fieber-, bzw. Temperaturbewegung) und Lokalreaktion (Roseolen) zeigen konnten. Trotz dieses Parallelismus dürfen wir aber die Bedeutung bzw. Bewertung der Allgemein- und Lokalreaktion nicht verallgemeinern und ihn für sämtliche Gewebe annehmen, da genug Anhaltspunkte dafür bestehen, daß im Falle „Typhus“ das lymphatische bzw. hämatopoetische Gewebe eine Sonderstellung einnimmt. Unter diesen Einschränkungen deuten die Roseolen also darauf hin, daß die Reaktionsfähigkeit noch erhalten, oder wieder erreicht ist. Sie sind somit bei schweren Fällen ein prognostisch günstiges Zeichen, dessen Wert nur dadurch eingeengt wird, weil die allergische Roseolenreaktion Kampf, und zwar noch unentschiedenen Kampf bedeutet. Seine Unentschiedenheit wird auch rein klinisch durch das schubweise Auftreten der Roseolen, durch die Wiederholung des roseolenbedingenden Zustandes bewiesen. Bei den „leichten“ Fällen weisen sie darauf hin, daß Insuffizienzerscheinungen vor kurzem doch noch bestanden haben, auch wenn wir klinisch außer der Milzschwellung und Temperaturveränderungen praktisch eigentlich nichts nachweisen können. Der Abwehrmechanismus ist ein periodisch wechselnder und häufig sehen wir, daß bei manchen Individuen trotz anfänglichen guten Standhaltens (deutlich abgesetzte einzelne Temperaturwellen evtl. mit Roseolen) der Durchseuchungswiderstand doch noch durchbrochen wird. Roseolen bei leichten Fällen mahnen daher immer zur Vorsicht, da der Insuffizienzzustand sich wiederholen kann. Hierher ist namentlich das Übergehen der Prodromalerscheinungen in die „Haupterkrankung“ zu rechnen, ferner die nicht seltene Beobachtung, daß bei Kindern der undulierende Typ ziemlich plötzlich doch noch in den Continuatyp übergeht.

Auch das Fehlen der Roseolen ist in prognostischer Beziehung doppelt zu werten. Es verschlechtert bei hohem, langdauerndem Continuafieber die Prognose, da der Roseolenmangel, die wenig unterbrochene Continua, die meist auch starke Leukopenie auf eine geringe, weil durchbrochene Reaktionsfähigkeit des Menschen hinweist, die erst allmählich wieder erkämpft werden muß. Roseolen bedeuten Kampf und diese sichtbar

werdende Feststellung ist bei Insuffizienzerscheinungen viel wert, da ihr Erscheinen die wiederkehrende Reaktionsfähigkeit beweist.

Das Fehlen des Roseolenexanthems bei den abortiven Fällen weist darauf hin, daß es einerseits wohl überhaupt nicht zu einer Hautsiedlung lebensfähiger Bakterien gekommen ist, andererseits auch darauf, daß trotzdem vielleicht in die Haut gelangende lebende Keime so rasch vernichtet werden, daß keine Zerfallsgifte mehr entstehen können, die die Zellen zur Lokalreaktion reizen könnten. In diesem Falle ist das Fehlen der Roseolen sehr günstig zu werten und deutet auf eine Höchstleistung der Allergie hin.

Anhang.

Klinisch-experimentelle Untersuchungen.

Die entwickelte Auffassung des Typhusproblems wird durch eine große Zahl experimenteller Untersuchungen gestützt, auf die wir hier nur andeutungsweise eingehen können. Wir werden später Gelegenheit haben, über diese Versuche zu berichten.

Im Rahmen therapeutischen Vorgehens prüften wir die Allgemeinreaktionsfähigkeit bei verschiedenen Typhusformen durch wiederholte intravenöse Injektionen von Typhusimpfstoffen und anderen Antigenen. Das Ergebnis war für uns nach unseren 1918 aufgestellten theoretischen Überlegungen nicht überraschend: bei öfter wiederholten, in der Menge gleichbleibenden Injektionen ist die Allgemeinreaktion je nach Krankheitsform und Krankheitsstadium eine außerordentlich wechselnde, man kann sogar zeigen — was für unser therapeutisches Vorgehen besonders wesentlich erscheint, — daß die Allgemeinempfindlichkeit außerordentlich abhängig ist von dem täglichen Wechsel des immunbiologischen Zustandes, eine Erscheinung, die an Hand des Fiebergrundtyps leicht verständlich wird. Wir finden manchmal bei dem gleichen Falle bei gleichbleibender Injektionsmenge fehlende bis schwache Allgemeinreaktion in schwerem Krankheitsabschnitt, starke bis hochgradige Reaktion bei beginnender Besserung, schwache und verzögerte Reaktion bei eingetretener Besserung des Allgemeinzustandes. Gerade diese Resultate und die daraus sich ergebende immer sicherer werdende Vorhersage des Reaktionsausfalles bei intravenöser Vaccinierung sind für uns ein Prüfstein für die Richtigkeit unserer Auffassung vom Krankheitsablauf des Typhus. Wir müssen durch weitere Vertiefung des Problems und durch exaktere immunbiologische Diagnose unbedingt so weit kommen, uns v o r Einsetzen der Behandlung ein klares Bild von dem zu machen, was wir dem einzelnen kranken Organismus n o c h zumuten dürfen, und davon, was er auch unbedingt aktiv noch selbst zu leisten hat.

Eine sehr wertvolle Ergänzung dieser Versuche bilden Untersuchun-



gen, die den Wechsel der Lokalempfindlichkeit zum Ziele hatten. Wir prüften die Lokalempfindlichkeit der Haut durch tägliche, oft über Wochen hindurch fortgesetzte intracutane Injektionen kleinster Mengen verschiedener Antigene (meist Typhusimpfstoff) bei Typhuskranken (bisher ca. 60 Fälle), andersartig Kranken und Gesunden (ca. 20 Fälle). Diese Versuche bringen uns eine weitgehende Bestätigung für unsere Forderung, daß die Lokalreaktionsfähigkeit der Haut im Ablauf eines Typhus fast täglichen Schwankungen unterworfen sein muß. Auch hier läßt sich ein weitgehender Parallelismus zwischen Stand der Erkrankung und Temperaturverlauf einerseits, starker und schwacher Lokalreaktion andererseits nachweisen, so daß wir also auch diese experimentellen Lokalreaktionen in einen engeren Zusammenhang mit der Allgemeinempfindlichkeit bringen müssen. Wir möchten diese beiden immunbiologischdiagnostischen Methoden: wiederholte Prüfung der Allgemeinreaktionsfähigkeit und tägliche Prüfung der Hautempfindlichkeit nicht mehr missen, da sie uns im Gesamtrahmen sehr wertvolle Aufschlüsse über den Stand der Abwehr und über die noch vorhandene Leistungsfähigkeit geben. Sie vervollständigen das Bild und geben neben der genauen klinischen Beobachtung (namentlich neben der täglichen Leukocytenbestimmung) ein gewisses Gefühl der Sicherheit für unser therapeutisches Vorgehen.

Schluß.

Betrachtet man die durch den Typhus verursachten Funktionsstörungen und die dem Kliniker teils direkt, teils indirekt zugänglich werdenden pathologischanatomischen Veränderungen, so sieht man in diesen den Ausdruck eines gemeinsamen gleichgearteten Prinzips, zwar verschieden bei jedem Individuum, aber nur graduell in bezug auf die Wirkungsstärke.

Die immunbiologische Betrachtungsweise der Infektionskrankheiten hat sich heute noch nicht allgemeine Anerkennung verschaffen können, hauptsächlich wohl deshalb, weil sie uns zwingt, Altes und Anerkanntes zum Teil zu verlassen und uns manchmal von seinem Gegenteil zu überzeugen.

Die einzelnen Teilgebiete der Medizin haben um das von ihnen Erreichte trennende Schranken errichtet, die zu gemeinsamer Arbeit fallen müssen. Heute wirft man der aufstrebenden immunbiologischen Richtung noch vor, Altes nur mit neuen Namen zu belegen, übersieht aber dabei vollkommen die andersartige neue Beurteilung und Verwertung alter Tatsachen als solcher. Mit der alten bakteriologischen und pathologischanatomischen Betrachtungsweise sind wir auf einem toten Punkt angelangt, über den nur das Zugeständnis und Erkennen, was not tut, hinweghilft: vorurteilsfrei Altes und Feststehendes zu sichten



und nach dem alles vereinenden gemeinsamen Lebensgeschehen zu suchen. Wenngleich hier die Hauptaufgabe dem Kliniker, dem die Beobachtung des Lebens möglich ist, zufällt, so können hier doch alle mitarbeiten, der Kliniker wie der Pathologe, der Bakteriologe wie der Immunitätsforscher, nur darf keiner fühlbare Grenzen ziehen im Glauben, daß seine Ziele das Ganze ausmachen.

Und dann stellt sich auch das richtige Problem, das bisher uns fehlte. Wir dürfen uns nicht mehr bequemerweise mit der Krankheitsdiagnose als solcher begnügen, sondern wir müssen immer mehr die Formdiagnose herausarbeiten, die eine individuelle, immunbiologische Leistungsdiagnose, was der einzelne Kranke in immunbiologischer Beziehung überhaupt noch zu leisten imstande ist, in sich schließt.

In manchen Fällen haben wir bisher den Ausgangspunkt, die Krankheitsform, erkannt oder besser gesagt, erraten, und kamen therapeutisch durch einen Schritt auf unsicherem Wege zum Ziel der Heilung, nur wunderten wir uns dann, wenn in einem anderen Falle, ohne Rücksicht auf die andere Krankheitsform, der Erfolg ausblieb. Erfolg und Mißerfolg wird uns heute durchaus verständlich, wenn wir die einzelnen Krankheitsformen in unserer Weise zu analysieren versuchen und verstehen.

Durch diese vergleichende Bewertung der einzelnen Krankheitsformen untereinander ist wenigstens der Anfang gemacht, das Wesen der Krankheitsabwehr erfassen zu lernen. Können wir erst einmal die verschiedenen Grade der immunbiologischen Leistungsfähigkeit des Einzelnen klinisch genauer bewerten, dann wird schon viel gewonnen sein. Zweifellos spielen bei dem wechselvollen, periodischen Verlauf des Typhus alle die Verhältnisse eine große Rolle, die wir bisher unter der Bezeichnung „Allergie" zusammengefaßt haben. Gelingt es uns weiterhin, nicht nur die Art des Krankheitsmechanismus, sondern darüber hinaus auch die Bedingungen der verschiedenen Arten desselben genauer festlegen zu können, dann wird das bisherige Wort „Allergie" allmählich zu einem immer fester umschreibbaren Begriffe werden.

Uns gereicht es zu ganz besonderer Befriedigung, daß sich in den letzten Jahren auch für die Tuberkulose das Problem immer enger stellte. Umgekehrt mus es auch für die Tuberkuloseforschung von größtem Interesse sein, daß wir auf ganz anderem Wege für die akute bis subakute Krankheit „Typhus" zu fast gleichen Resultaten kommen, die sich heute für die chronische Krankheit „Tuberkulose" ergeben.

Beim Typhus ereignet sich in relativ kurzer Zeit Gleiches, was sich bei der Tuberkulose während eines langen Lebens abspielen kann: eine wechselnd starke Allergie hält die Infektion anfangs in Schach, sie kann erhalten bleiben oder gesteigert werden, sodaß nur leichte Erkrankung oder Immunität resultiert, sie kann sich verringern oder



ganz verschwinden, so daß schwere und tödliche Krankheiten folgen müssen. Die Heilung einer schweren Krankheit stellt an die immunbiologische Leistungsfähigkeit des Organismus höchste Ansprüche: Wiederherstellung einer anfangs nur geringen Übermacht, Steigerung bis zur Höchstleistung zu energischer Keimvernichtung und Giftunempfindlichkeit.

Bei der Typhusforschung sind wir gegenüber dem Tuberkuloseproblem in wesentlichem Vorteil: Wir können beim Typhus die Zeichen der Minderwertigkeit, der Kampffähigkeit, der Überlegenheit und des Sieges viel leichter klinisch objektiv darstellen, als dies bei der lange sich hinziehenden Tuberkulose möglich ist. Beim Typhus zeigt uns der Kranke selbst durch verschieden ausgebildete Krankheitserscheinungen zum Teil seinen immunbiologischen Zustand, während bei der Tuberkulose der Befund weit vieldeutiger ist. Bei ihr sind wir weit mehr als beim Typhus gezwungen, zur „Sicherung" der immunbiologischen Diagnose unsichere, verschieden deutbare Hilfsreaktionen (Tuberkulinproben) heranziehen zu müssen. Es dürfte sich daher zweifellos empfehlen, erst einmal den Typhus und andere subakute Infektionskrankheiten nach den gegebenen Richtlinien genauer zu studieren, da wir hier bei klareren Verhältnissen leichter zu eindeutigeren Resultaten als bei der Tuberkulose kommen müßten.

Wenngleich wir in den letzten Jahren über ein großes Typhusmaterial verfügten, so reicht das Material einer Klinik doch nicht aus, in prinzipiell so wichtigen Fragen — namentlich therapeutisch — von neuen Gesichtspunkten aus grundlegende Richtlinien zu geben. Mitarbeit anderer ist daher nötig.

Und so stellt sich uns klar das Problem: den Zustand der Allergie scharf erfassen zu lernen, den wir vorerst mit einer besonders gearteten Reiz- bzw. Reaktionsfähigkeit des Organismus in Zusammenhang bringen möchten.

Wir müssen die in der Konstitution des Einzelnen gelegenen Grundbedingungen — sei es in chemischphysikalischem Sinne, sei es im Sinne der Immunitätsforschung — genau herausarbeiten. Wir müssen die materiellen Unterschiede zwischen den einzelnen immunbiologischen Zuständen objektiv festzulegen verstehen. Erst dann, wenn wir den immunbiologisch günstigen Zustand genau kennen, werden wir versuchen können, im Krankheitsfalle durch abwägbare therapeutische Eingriffe eine Zustandsänderung herbeizuführen.

Das Ziel, eine immunbiologische Konstitutionsdiagnose, liegt wohl noch in weiter Ferne und der Weg dahin führt sicher noch über manchen Umweg. Doch: richtige Problemstellung bedeutet trotz aller Umwege Erreichen, genau wie der Weg nicht Hindernis zum Ziel, sondern ein Teil des Zieles ist.



(Aus der medizinischen Poliklinik zu Leipzig [Direktor: Prof. Fr. Rolly].)

Über die Funktion der Milz unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen.

Probevorlesung gehalten am 18. November 1921

von

Dr. med. **J. Weicksel,**
Oberarzt an der Medizinischen Poliklinik.

(Eingegangen am 7. Januar 1922.)

Die physiologische Bedeutung der Milz ist von jeher Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und noch zahlreicherer Hypothesen gewesen. Schon im Mittelalter war es bekannt, daß Tiere ohne Milz leben können. Die Ansicht, daß die Milz überflüssig sei, ist auch von späteren Autoren noch angenommen worden. So sagt z. B. Parazelsus: „Die Milz erregt Härte, Fieber und Fäulnis, es lebt sich daher besser ohne Milz als mit derselben. Es wäre besser sie zu exstirpieren." Allmählich ist es dann gelungen, einiges Licht in die physiologische Bedeutung dieses rätselhaften Organes zu bringen. Insbesondere war es die moderne Technik der histologischen Untersuchungen, durch welche die Rolle der Milz besonders durch die genauen Blutuntersuchungen Ehrlichs mehr aufgeklärt wurde. Es konnten auch durch die immer zahlreicher werdenden Milzexstirpationen beim Menschen, die darnach auftretenden Erscheinungen eingehender studiert werden, und durch Beobachtungen an Tieren nach der Splenektomie vervollkommnet und vertieft werden. Heute dürfen wir wohl sagen daß kaum ein anderes Organ so vielfach, anatomisch untersucht wurde und kein Organ häufiger zum Gegenstand von Experimenten gemacht wurde als die Milz. Und immer finden sich noch Lücken auszufüllen.

Die Milz liegt im linken Hypochondrium, und zwar so tief, daß man sie beim Öffnen der Bauchhöhle nicht sieht, da sie vom Magen überdeckt ist. Ihre gewöhnliche Länge beträgt 12—14 cm, ihre Breite 8—9 und ihre Dicke 3—4 cm. Das Gewicht einer normalen Milz ist 150—250 g. Die Milz besteht außer vielen Blutgefäßen aus einer Kapsel, aus Balken und aus der Pulpa. Die Kapsel ist fest mit dem sie überziehenden Bauchfell verwachsen. Von der Kapsel ziehen zahlreiche



meist strangförmige Fortsetzungen, die Milzbalken, in das Innere der Milz und bilden dort ein zusammenhängendes Netzwerk. Die Maschen des Balkennetzes werden ausgefüllt von der Pulpa. Unter Milzpulpa verstehen wir die Masse der Gefäßverzweigungen außerhalb der Balken und das zwischen den Verzweigungen befindliche Gewebe. Letzteres, auch als Milzparenchym oder als rote Pulpa bezeichnetes Gewebe bildet ein Netzwerk von Strängen, welche ähnlich denen der Lymphknoten zwischen den Maschen des Milzbalkennetzes gelegen sind.

Bei niederen Wirbeltieren bildet die Milz zweifellos rote und weiße Blutkörperchen aller Art. Beim Menschen dagegen hat die Milz unter normalen Verhältnissen die Bildung myeloischer Elemente ganz eingestellt. Man vermißt diese Elemente an der gesunden Milz völlig. Die Follikel der Milz bilden gewöhnlich große, mittelgroße und kleine Lymphocyten. In der Pulpa findet man aber neben diesen Lymphocyten noch große Elemente von endothelialem Habitus, teils Zellen vom Typus der großen mononucleären Zellen des Blutes. Diese Sinusendothelien sind außerordentlich hochdifferenzierte Gebilde. Ferner trifft man noch Reticulumzellen und Bindegewebszellen in Begleitung der Gefäße, die ein funktionelles System für sich bilden und welches einen Teil des reticulo-endothelialen Apparates darstellt. Frey hat versucht eine funktionelle Milzdiagnostik zu begründen, die sich auf die Lymphocyten produzierende Eigenschaft dieses Organs stützt. Nach seinen Versuchen führten Adrenalininjektionen beim gesunden Mensch und Tier zur Lymphocytose, beim entmilzten Kaninchen wurde dieselbe aber vermißt. Frey führte diese Lymphocytose darauf zurück, daß sich die glatten Muskelfasern der Milz unter der Einwirkung des Adrenalins kontrahieren und die Lymphocyten unter vermehrter Menge auspressen. Diese Reaktion könnte also je nach ihrem Ausfall einen Rückschluß auf die Funktionstüchtigkeit des Milzfollikelapparates gestatten. An der hiesigen Poliklinik sind wir gerade dabei, Reizversuche an entmilzten Hunden und an normalen Hunden vorzunehmen, mittels intravenöser Caseosaninjektionen. Unsere Versuche sind noch nicht abgeschlossen, doch nach unseren bisherigen Befunden haben wir kaum einen Unterschied im differenzierten Blutbild finden können. Bei allen bisherigen Versuchen, bei Hunden mit oder ohne Milz trat kurz nach der Injektion ein Leukocytensturz und nach einigen Stunden ein Leukocytenanstieg mit relativer Lymphopenie ein und erst nach 24 bis 48 Stunden ein Ansteigen der Lymphocyten. Nur bei einem entmilzten Hund, bei dem die Operation 5 Monate zurücklag, fand sich auffallenderweise 1 Stunde nach der Injektion von 1 ccm Caseosan intravenös ein deutlicher Lymphocytenanstieg von 30 auf 46%. Auf keinen Fall können wir aber aus unseren bisherigen Untersuchungen einen Rückschluß auf die Funktionstüchtigkeit der Milz ziehen.



Die wichtigste Rolle, welche der Milz im Blutstoffwechsel zukommt, ist die Zerstörung der geformten Elemente, der roten, wie der farblosen Blutkörperchen, sowie der Blutplättchen. Zwar findet man gelegentlich, namentlich bei pathologischen Verhältnissen, auch in den Lymphknoten, in dem Knochenmark Anzeichen einer Blutkörperzerstörung, aber die wichtigste Zerstörungsstätte ist die Milz. Am längsten bekannt ist die Zerstörung der roten Blutkörperchen, von der man sich an jeder normalen Milz überzeugen kann. Ein Teil der roten Blutkörperchen wird in den Sinus der Milz von den großen protoplasmareichen Pulpazellen den Makrophagen aufgenommen und verarbeitet. Diese blutkörperchenhaltigen Zellen, die bald einen, bald mehrere Erythrocyten, oft Trümmer und Schlacken derselben enthalten, sind ein häufiger Befund in der normalen Milz besonders bei Krankheiten. Auch die weißen Blutkörperchen finden ihr Grab in der Milz. Man trifft sie ebenfalls häufig in Makrophagen an, in denen man ihre allmähliche Zerstörung beobachten kann. Ebenso findet man gelegentlich auch Blutplättchen in den Makrophagen. Am wichtigsten ist aber die erythrocytenzerstörende Funktion der Milz, die wohl in der Norm ein fast ausschließliches Privilegium dieses Organs ist. Lebhaft war immer das Bestreben, in der Milz Hämolysine zu entdecken. Fast alle Autoren halten aber heute diese Versuche für gescheitert. Daß aber die Milz als Zerstörungsorgan der roten Blutkörperchen in Frage kommt, das zeigen in größter Klarheit die heutigen Erfahrungen bei der hämolytischen Anämie, worauf ich später noch zu sprechen komme. Nach den neuesten Untersuchungen von Lepehne scheint der Abbau der roten Blutkörperchen und die Umwandlung bis zum Bilirubin in der Milz mit stattzufinden, und zwar soll diese Umwandlung im reticuloendothelialen Apparat vor sich gehen.

Reticuloendothelien finden sich sowohl in der Milz als auch in der Leber. Der in diesen Zellen gebildete Farbstoff wird dann an das Blut abgegeben. Einen gewissen bei den einzelnen Individuen verschieden großen Teil reißen die Leberzellen stets an sich und scheiden ihn dann mit aus, der Rest bleibt im Blut zurück als physiologische Bilirubinämie. Unter gewissen pathologischen Verhältnissen kann es dann zu einer Verstärkung dieser physiologischen Zustände kommen.

Von Interesse sind einige neuere Untersuchungen, aus denen hervorgeht, daß die Milz irgend etwas mit der Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen zu tun habe. Die jüngste Untersuchung über diese interessante Frage stammt von Pel, der an Hunden experimentierte. Er fand in Übereinstimmung mit Bottazie, daß nach der Splenektomie eine Erhöhung der Resistenz gegenüber diesen hypotonischen Kochsalzlösungen eintritt. Sie soll nach der Splenektomie allmählich zunehmen, bis sie nach 2 Monaten



eine bestimmte Höhe erreicht hat, auf welcher sie dann längere Zeit bestehen blieb. Wir haben jetzt auch an unseren Versuchshunden diese Versuche begonnen und konnten die Versuche von Pel bisher bestätigen.

Ein Patient, dem wegen traumatischer Milzruptur das Organ vor 14 Jahren exstirpiert worden war, zeigte dagegen ein völlig normales Verhalten. Bei ihm trat bei einer Konzentration von 0,46 proz. Kochsalzlösung Hämolyse ein. Daß aber die Milz einen Einfluß auf die Resistenz der roten Blutkörperchen haben kann, ist schon deshalb möglich, weil nach Exstirpation der Milz beim hämolytischen Ikterus, der bekanntlich mit sehr erniedrigter Resistenz gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen einhergeht, die Resistenz nach Entfernung der Milz zunächst steigt.

Ascher und seine Schüler haben das Verdienst, noch die Bedeutung der Milz für den Eisenstoffwechsel aufgeklärt zu haben. Entmilzte Hunde scheiden weit mehr Eisen aus als Tiere mit Milz. Es lag natürlich nahe, der Milz eine wichtige Rolle für den Hämoglobinstoffwechsel zuzuschreiben, nachdem man wußte, daß die Milz der Hauptzerstörungsort der Erythrocyten ist. Der besonders hohe Eisengehalt der Milz mußte dann auch besonders auf die Teilnahme der Milz am Eisenstoffwechsel hinweisen. Nach Entfernung der Milz wird die zunächst aufgetretene Störung des Eisenstoffwechsels von anderen Organen übernommen. Zunächst setzt aber eine gesteigerte Eisenausscheidung ein, und das Eisen, das im Stoffwechsel frei wird, geht natürlich dem Organismus dadurch verloren.

Die Milz kann man ohne Bedenken exstirpieren, weil offenbar, wie jetzt allgemein bekannt ist, sehr rasch und sehr vollständig die Funktion dieses Organs von Lymphknoten, Knochenmark und anderen Geweben übernommen wird. Dabei beobachtet man manchmal Lymphknotenschwellung, überhaupt Hypertrophie des lymphatischen Apparates. Untersuchungen über Blutveränderungen nach Milzexstirpation sind vielfach vorgenommen worden. Jedoch stimmen die Resultate der einzelnen Autoren nicht miteinander überein. Als reine Folge dieses Ausfalls der Milz und als verwertbares Blutbild darf man daher wohl nur die Blutveränderungen ansprechen, die lange genug nach Ablauf des Einflusses aller störender Momente in Erscheinung treten. Die häufigste Beobachtung nach Milzexstirpation ist die Lymphocytose, die bald nach Ablauf der postoperativen Leukocytose, und zwar schon nach 4—6 Tagen auftritt, die sehr lange anhält und die ich an unseren Versuchshunden auch stets beobachten konnte. Ebenso konnte ich bei dem zurzeit in unserer Behandlung stehenden splenektomierten Patienten, bei dem die Operation bereits 14 Jahre zurücklag, eine ausgesprochene Lymphocytose von noch 48% bei 6500 Gesamtleukocyten-

zahl konstatieren. Die Eosinophilie soll auch oft auftreten, aber nicht konstant sein. Ich konnte mich von dem Auftreten von Eosinophilie nicht überzeugen. Die Vermehrung der Monocyten ist ebenfalls keine regelmäßige Erscheinung. Polyglobulie wird nach Milzexstirpation häufig beschrieben, und zwar wird diese durch eine gesteigerte Knochenmarkstätigkeit erklärt. Daß die Tätigkeit des Knochenmarks durch die Entfernung der Milz deutlich beeinflußt wird, geht aus den Versuchen von Asher hervor. Kleine Blutentziehungen wirkten bei milzlosen Tieren viel weniger anämisierend als bei normalen. Ja es kann nach Milzexstirpation zu einer Polycytämie, direkt zu Blutkrisen kommen. Während in der Milz fortwährend ein Blutkörperchenzerfall stattfindet, erfolgt dementsprechend im Knochenmark eine Neubildung roter Blutkörperchen. Es müssen also gewisse korrelative Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark bestehen, welche dafür sorgen, daß die Neubildung der Menge der untergegangenen roten Blutkörperchen entspricht. Im normalen Organismus ist ja die Menge der roten Blutkörperchen eine konstante Größe.

Ein wohl ziemlich regelmäßiger Befund nach Milzexstirpation ist das Auftreten von Jollykörperchen. Es sind dies zweifellos Kernreste. Sie haben etwa die Größe der Mastzellengranula und färben sich nach Giemsa leuchtend rot. Diese Jollykörperchen, gewöhnlich 1—2 Körper im einzelnen Erythrocyten, treten fast regelmäßig und sehr bald nach der Milzexstirpation auf und halten sich oft jahrelang im Blute. Man findet im Gesichtsfeld gewöhnlich 2—3 rote Zellen mit diesen Körperchen. Bei unserem Patienten, der vor 14 Jahren splenektomiert worden war, vermißte ich sie, fand sie aber regelmäßig bei meinen Tierversuchen.

Unter krankhaften Verhältnissen kommt eine Milzexstirpation hauptsächlich bei Morbus Banti in Frage. Hier kann bei rechtzeitiger Ausführung der Operation mit ziemlicher Sicherheit auf Heilung gerechnet werden. Beim hämolytischen Ikterus scheint die Milzexstirpation in der größten Zahl der Fälle einen sehr günstigen Einfluß ausgeübt zu haben. Auch sind Fälle von perniziöser Anämie beschrieben worden, welche durch die Operation der Milz vorübergehend gebessert wurden. Doch wurde niemals Dauerheilung erzielt. Wie diese Besserung zu erklären ist, darauf komme ich noch zurück. Bei Leukämie ist die Milzexstirpation natürlich kontraindiziert, ebenso bei infektiösen Prozessen. Hier kommt sie höchstens bei Spontanrupturen als Heilfaktor in Frage. Bei malignen Milztumoren und isolierter Milztuberkulose ist die Splenektomie natürlich die gegebene Therapie.

Der infektiöse Milztumor ist in den meisten Fällen eine Reaktion des ganzen Organismus auf die Infektionserreger und ihre toxischen Produkte. Ebenso wie die Lymphknoten alle ihr auf dem Wege des Lymph-

stroms zugehenden Mikroorganismen abfangen, ebenso retiniert die Milz einen großen Teil der sie mit dem Blute durchströmenden Bakterien. Man findet dann stets eine Hyperämie der Milz und eine Hyperplasie der Pulpa. Diese Hyperplasie der Pulpa beruht aber nicht nur auf einer Vermehrung ihrer normalen Bestandteile, sondern kommt auch dadurch zustande, daß nicht nur die Mikroorganismen, sondern auch zahlreiche Leukocyten und Erythrocyten dort abgefangen werden, um in der Milz einer allmählichen Zerstörung anheim zu fallen. Der Milztumor beruht also hier außer auf der Hyperämie auf der Retention großer Mengen der dem Untergang geweihter körperlicher Bestandteile des Blutes. Die Milz spielt also für das Blut eine ähnliche Rolle wie die Lymphdrüsen für die Lymphgefäße. Die Milz könnte demnach für eine regionäre Lymphdrüse des Blutes angesprochen werden. Namentlich bei akuten Infektionskrankheiten spielt sie diese Rolle in hervorragendem Maße. Nicht nur rote, sondern auch die stark vermehrten weißen Blutkörperchen werden in der Milz abgefangen und dort verarbeitet. Man findet dann in dem Milzsinus große Mengen dieser gefressenen Blutkörperchen und Mikroorganismen. Es findet also in der Milz eine Reinigung des Blutes von den Schlacken und Trümmern statt, welche der Kampf mit den Krankheitserregern übrig läßt, die dann bei den Infektionskrankheiten zu Milztumor führen müssen. Außerdem findet man aber noch in manchen Fällen eine myeloide Metaplasie der Pulpa. Da aus den Myelocyten polynucleäre Leukocyten entstehen, die im Kampf mit den Bakterien die Hauptrolle spielen, so glaubte man, in der myeloiden Metaplasie eine natürliche Abwehrvorrichtung des Organismus zu sehen. Die Milz kann also ein akzessorisches myeloides Organ werden, das aber erst dann in Tätigkeit tritt, wenn besondere Anforderungen an den Organismus gestellt werden. Andererseits ist es aber auch wieder bekannt, daß entmilzte Individuen Infektionen nicht schlechter zu überstehen pflegen, als solche mit Milz, so daß man auch hier wieder annehmen muß, daß die Tätigkeit der Milz von anderen Organen vollständig übernommen werden kann. Bei Typhus ist die Milzschwellung eines der wichtigsten Symptome, das gewöhnlich schon im Laufe der ersten Woche deutlich wird. Die Typhusmilz ist außerordentlich weich. Eine unangenehme Komplikation von seiten der Typhusmilz ist die Absceßbildung, die, wenn sie auftritt, gewöhnlich erst in der Rekonvaleszenz eintritt, meist mit heftigen Schmerzen einhergeht und natürlich zu Schüttelfrösten führt. Für die Differentialdiagnose ist die Blutuntersuchung hier von großer Wichtigkeit, die wohl meistens das Bestehen einer starken neutrophilen Leukocytose ergibt, während die ohne Komplikation verlaufende Erkrankung gewöhnlich schon von der 2.—3. Woche an mit einer relativen Lymphocytose einhergeht. Im Verlaufe der Syphilis kann es zu sehr erheblicher Spleno-



megalie kommen. Die Diagnose war früher nicht leicht, jetzt gibt meist das positive Resultat der Wassermannschen Untersuchung den Ausschlag. Daß man bei hereditär syphilitischen Säuglingen sehr häufig große Milzen mit Anämie findet, ist bekannt. Die syphilitischen Splenomegalien sind meist gummöser Natur. Aber nicht immer kann man spezifische syphilitische Veränderungen in der Milz nachweisen. Es gibt Splenomegalien, die den Symptomenkomplex der Bantischen Krankheit aufweisen. Meist jugendliche Individuen erkranken allmählich mit einer Anschwellung des Leibes, die auf einer Vergrößerung der Milz beruht, und es entwickelt sich im Laufe der Zeit eine Anämie und Kachexie. Diese Anämie zeigt alle Charakteristica der einfachen Anämie, nur findet sich öfters Leukopenie. Die Leber ist später meist geschwollen. Eine Splenektomie ist hier natürlich indiziert, während sie bei vorhandener Lues selbstverständlich ein überflüssiger Eingriff wäre.

Die Frage, wodurch Erkrankungen der Milz zu Anämie führen können, ist nicht immer leicht zu beantworten. An der Bildung der roten Blutkörperchen ist die Milz bekanntlich nicht beteiligt, daher kann auch der Ausfall eines Teiles ihrer Funktionen durch ihre Erkrankung allein nicht zur Anämie führen. Daß maligne Tumoren der Milz oder chronische Milztumoren, wie Milztuberkulose, Malariamilz usw. eine Anämie herbeiführen, ist erklärlich. Es gibt nun aber eine Gruppe splenogener Anämien, welche mit einer Steigerung der schon normalerweise vorhandenen blutzerstörenden Eigenschaften der Milz einhergehen. Es ist klar, daß eine krankhaft gesteigerte blutzerstörende Funktion der Milz zu einer Anämie führen muß, wenn die Neubildung des Blutes mit der Blutzerstörung nicht gleichen Schritt hält. Bei einer krankhaft gesteigerten Blutzerstörung in der Milz muß allmählich die Knochenmarkstätigkeit erlahmen und es kommt zu einer Anämie. So ist wohl der Entstehungsmechanismus der Anämie beim hämolytischen Ikterus zu erklären. Auch bei der perniziösen Anämie spielt die blutzerstörende Wirkung der Milz eine Rolle in der Pathogenese der Anämie.

Über die Beziehungen der Milz zur Gallenfarbstoffbildung konnte man sich früher keine klaren Vorstellungen machen. Seitdem man aber weiß, daß die Milz der Hauptzerstörungsort der roten Blutkörperchen ist, und daß das Bilirubin jetzt als ein Derivat des Hämoglobins betrachtet werden muß, sind diese Beziehungen klar. Eppinger und seine Mitarbeiter fanden nun besonders hohe Bilirubinwerte beim hämolytischen Ikterus und bei der perniziösen Anämie. Van den Bergh konnte nachweisen, daß in einigen Fällen von perniziöser Anämie und in einem Falle von hämolytischer Anämie mit Splenomegalie das Milzvenenblut mehr Bilirubin enthielt als das periphere Blut. Mitunter war der Bilirubingehalt im Milzvenenblut um das dreifache gesteigert. Da nun die Splenektomie den Ikterus bei den erwähnten Krankheiten



zunächst beseitigt, so muß man auch noch an andere Beziehungen der Milz zum Ikterus denken. Mit Eppinger kann man annehmen, daß einmal in der Milz die roten Blutkörperchen nur angedaut werden und somit den bilirubinbildenden Sternzellen der Leber leichter zum Opfer fallen. Sodann könnte die Milz mit der Bildung von Stoffen in Zusammenhang stehen, welche die bilirubinbildende Tätigkeit der Sternzellen und evtl. auch der Leberzellen anregen oder etwa die Leberzellen schädigen und somit die Ausscheidung des in den Sternzellen gebildeten Farbstoffs beeinträchtigen. Jedenfalls vermag die Leber auch nach Entfernung der Milz weiter Bilirubin zu bilden. Zeigt sich doch sogar bei der perniziösen Anämie und auch beim hämolytischen Ikterus einige Zeit nach der Operation wieder erhöhte Hämolyse und erneuter Ikterus. Nach der Exstirpation der Milz bei perniziöser Anämie fällt natürlich auch die Bilirubinausscheidung im Harn. Die Entfernung der Milz kann hier auch eine kleine Blutverbesserung vorübergehend bewirken, indem der Blutzerfall vorübergehend gebessert wird. Gar bald treten aber die anderen Organe vikaiierend für die Milz wieder ein und es kommt doch wieder zu einem gesteigerten Blutzerfall. Und vor allem ist das ganze Krankheitsbild der perniziösen Anämie charakterisiert durch die krankhaft veränderte Art der Blutbildung im Knochenmark. Eine Splenektomie bewirkt immer, wie bereits erwähnt besonders unter pathologischen Verhältnissen zunächst eine Reizwirkung auf das Knochenmark und so lassen sich die oft beobachtenden Blutremissionen bei der perniziösen Anämie erklären. Die Exstirpation der Milz ist hier aber natürlich keine essentielle Therapie. Denn nach der Milzexstirpation werden eben die blutkörperzerstörenden Funktionen der Milz allmählich von anderen Organen übernommen, und zwar vom Knochenmark, den Lymphdrüsen und von der Leber. Es bestehen also engste, korrelative Beziehungen zwischen der Milz einerseits, dem Knochenmark, dem lymphatischen Apparate und der Leber andererseits, Beziehungen also zu allen übrigen Blutbildungs- und Blutzerstörungsorganen. Die funktionellen Veränderungen, welche stets nach einer Milzexstirpation auftreten, sind Reizerscheinungen und Kompensationsvorgänge. Zu den Reizerscheinungen gehört die zunächst auftretende postoperative neutrophile Leukocytose. Zu den Kompensationssymptomen gehört die später einsetzende Lymphocytose, welche ihre Entstehung einer Mehrleistung des lymphatischen Apparates verdankt. Eine Mehrleistung des lymphatischen Systems finden wir aber auch bei allen posttoxischen und allen postinfektiösen Lymphocytosen, wie wir sie so häufig nach Ablauf akuter Infektionskrankheiten und nach therapeutischen Injektionen beobachten. Zum lymphatischen System gehören bekanntlich die Lymphknoten, die Follikel der Milz und die im ganzen Organismus vorhandenen kleinen und kleinsten

Lymphfollikel. Wir wissen, daß bei chronischen Krankheiten, insbesonders bei Lues und gutartiger Tuberkulose, fast regelmäßig Lymphocytose auftritt, wahrscheinlich als chronische Reizwirkung auf den lymphatischen Apparat. Eine postinfektiöse Lymphocytose, wie sie fast regelmäßig nach Ablauf akuter Infektionen beobachtet wird, sagt die dauernde Überwindung von akuten Schädlichkeiten an und ich erkläre mir die Lymphocytose hier auch durch eine Reizwirkung auf das gesamte lymphatische System gewissermaßen als Spätreaktion nach Abklingen der stürmischen akuten Reize. Über das funktionelle Verhalten der Lymphocyten wissen wir noch nicht viel. Von den neutrophilen Leukocyten ist bekannt, daß sie autolytisch und peptisch wirkende Fermente besitzen, daß sie bei der Eiweißverdauung und bei dem infolge akuter Infektionen hervorgerufenen stärkeren Eiweißzerfall und bei akuten Eiterungen eine Rolle spielen. Von den Lymphocyten nimmt man jetzt an, daß sie ein lipolytisches Ferment abgeben, aber zweifellos besitzt der Lymphocyt noch andere Funktionen. Die fermentative und vitale Tätigkeit der Lymphocyten ist aber weit geringer als die der neutrophilen. Dies verrät sich auch in ihrem viel geringerem Sauerstoffverbrauch. Auffallend ist weiter, daß sich eine Lymphocytose immer in bescheidenen Grenzen hält. Haben wir nun bei den chronischen Infektionen und nach den therapeutischen Injektionen eine Leistungssteigerung des lymphatischen Gewebes, eine Hyperfunktion, die sich aber stets in gewissen Grenzen hält, so haben wir bei den Leukämien eine unbegrenzte Hyperfunktion sowohl des lymphatischen als auch des myeloiden Gewebes.

Die Leukämien sind krankhafte Hyperplasien mit enorm gesteigerter Hyperfunktion der leukocytenbildenden Gewebe. Es ist bisher unklar, unter welchen Umständen die sonst so außerordentlich feine Regulation der Zellbildung im lymphatischen und myeloischen System verloren geht und wie sich große leukocytenbildende Gewebspartien im ganzen Körper umbilden. Bei der Lymphadenose schwellen alle Lymphknoten des Körpers an, sowie alles lymphatische Gewebe im Organismus. Es handelt sich also um eine ausgesprochene Systemerkrankung und nicht um die Erkrankung eines bestimmten Organes. Bei der Myelose wird das Mark aller Knochen in myeloisches Gewebe verwandelt und die Metaplasie tritt am stärksten in der Milz und Leber hervor. Beide Organe insbesonders die Milz können daher zu gewaltiger Größe anschwellen. Die Regulationsstörung ist leider eine bleibende mit Neigung zu ständiger Verschlimmerung. Entsprechend den Veränderungen im Organismus enthält das Blut fast immer eine weit größere Anzahl weißer Blutzellen als gewöhnlich. Bei der Lymphadenose sind es die Zellen des lymphatischen Systems, die Lymphocyten, welche meist sehr starke Vermehrungen aufweisen. Bei der Myelose trifft man sämtliche Zellen



des Knochenmarks in allen Reifestadien im zirkulierenden Blute. Diese pathologisch überstürzte Neubildung verrät sich stets durch eine große Zahl unreifer Zellen. Je schwerer und rapider der Fall verläuft, desto mehr nimmt natürlich die Menge der unreifen Elemente zu. Man findet daher in den stürmisch verlaufenden Endstadien oft fast nur Lymphoblasten oder Myeoloblasten. Bei der Myelose zeigt sich histologisch eine Erdrückung des lymphatischen Apparates, myeloische Wucherungen in der Milzpulpa und im Zentrum der Lymphdrüsen, während die Lymphadenose fast immer eine ganz generalisierte Lymphknotenhyperplasie aufweist. Die vergrößerte Milz hat hier ihre Form bewahrt. Die Follikel können aber auf dem Schnitt häufig nicht erkannt werden. Ausnahmslos ist dagegen eine Induration des Milzgewebes schon makroskopisch nachweisbar.

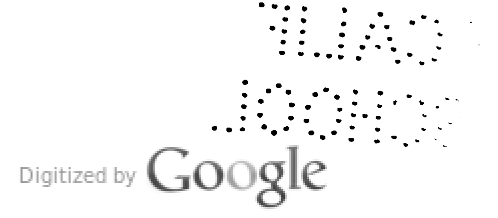
Der Milztumor kann vor allem bei der myeloischen Leukämie ganz gewaltige Größe erreichen und mehr als die Hälfte des ganzen Abdomens einnehmen. Eine Splenektomie wäre hier natürlich ein grober Kunstfehler, da eine ausgesprochene Systemerkrankung vorliegt und nicht die Milz allein erkrankt ist. Alle Patienten, bei denen wegen Leukämie eine Milzexstirpation vorgenommen worden ist, haben die Operation nur wenige Stunden überlebt.

Die Beobachtung, daß man in der Jugend mehr lymphoide und später mehr myeloide Erkrankungen findet, erklärt Nägeli dadurch, daß es wahrscheinlich chemische hormonale Reize sind, welche in fein gesetzmäßiger Weise die Entwicklung der lymphatischen und myeloischen Zellen in der Jugend und beim Erwachsenen regulieren und das für das entsprechende Alter nötige Gleichgewicht herbeiführen. Man könnte sich nun leicht eine Dysharmonie dieser innersekretorischen Regulation vorstellen, wobei sowohl endogene Momente, besonders der innersekretorisch tätigen Organe, wie exogene Momente in Frage kämen, um Überschußbildungen entstehen zu lassen. So erscheinen nach Nägeli auch die Leukämien als endgültige irreparable Regulationsstörungen, die demnach ausnahmslos zum Tode führen müssen. Die Therapie ist sonach auch eine recht unvollkommene. Bei günstiger Arsen- und Röntgenbehandlung kann sich die Anämie vorübergehend heben, die Leukocytenzahlen können sinken und die unreifen Elemente treten dann immer mehr zugunsten der reifen Zellen zurück. Leider ist aber vor allem bei der myeloiden Erkrankung das umgekehrte häufiger. Nach kurzem Rückgang zunächst aller leukämischer Hyperplasien tritt plötzlich selbst bei vorsichtiger Röntgenbehandlung eine akute Verschlimmerung des Allgemeinzustandes auf, ein Verfall des Patienten und eine akut einsetzende hämorrhagische Diathese. Dann setzt eine rapide Zunahme der Leukocyten mit fast ausschließlichem Vorkommen von völlig unreifen Myeloblasten ein.

7*



Ich komme zum Schluß. Bis vor kurzem hat die Physiologie und Pathologie der Milz noch im finsteren Mittelalter verharrt. Durch die neueren Kenntnisse aber über die Beziehungen dieses Organs zur Leber und zum Knochenmark und Lymphdrüsen, über ihre Bedeutung für den Blutzerfall und die Bilirubinbildung scheint nun auch für die Milz das Zeitalter der Aufklärung gekommen zu sein und doch hat man den Eindruck, daß die Milz kein lebenswichtiges Organ in dem komplizierten menschlichen Organismus ist. Ich glaube jedoch, daß hierüber das letzte Wort noch nicht gesprochen ist.



(Aus der II. Abt. des Krankenhauses Sabbatsberg [Chefarzt: Med.-Dr. I. Hedenius] und aus dem Tuberkulosekrankenhaus Söderby [Chefarzt Med.-Dr. Alf. Gullbring].)

Ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Pathologischen Aminoacidurie.

Von
Sven Zandrén.
Assistenzarzt.

(Eingegangen am 20. Februar 1921.)

Die experimentellen Forschungen der letzten Jahre über die Details des Eiweißstoffwechsels haben eine große Anzahl interessanter Fakta über den Kreislauf der Aminosäuren im Organismus und über die Bedeutung der verschiedenen Aminosäuren für die Energieproduktion und das Wachstum des Körpers an den Tag gebracht. Es ist nicht meine Absicht, hier auf alle diese Fragen einzugehen, aber da eine Anzahl der experimentellen Forschungsresultate die Grundlage für meine klinischen Untersuchungen bildet, so dürfte eine kurz gefaßte Übersicht über einige hierher gehörende physiologische Fragen von Interesse sein.

Die erste Frage gilt der Herkunft der intermediären Aminosäuren und hängt intim mit dem Probleme der Spaltung der Eiweißkörper im Darmkanal zusammen. Aus den Untersuchungen Abderhaldens und später Slykes und Londons ging hervor, daß die Hauptmasse oder wahrscheinlich der ganze für die Resorption bestimmte Darminhalt aus Aminosäuren gebildet wird. Als es galt, diesen Digestionsprodukten weiter zu folgen, erhoben sich indessen bedeutende Schwierigkeiten, und die Darmwand war auch weiterhin der Punkt, wo „die Tatsachen endigten und die Theorien begannen". Dies beruhte hauptsächlich darauf, daß man keine genügend empfindlichen Methoden zur Verfügung hatte, um das Blut in der Vena portae zu untersuchen, wo man ja das nächste Resultat der Passage der Aminosäuren durch die Darmwand zu suchen hatte. In der Erwartung dieser Methoden wurden drei Theorien aufgestellt: 1. Die Aminosäuren werden bei ihrer Passage durch die Darmwand in Ammoniak und nicht stickstoffhaltige Produkte gespalten 2. Sie machen eine Synthese zu arteigenem Bluteiweiß durch. 3. Sie werden von den Capillaren der Mesenterialgefäße in unverändertem



Zustande resorbiert. Folin gelang es 1913 nachzuweisen, daß die Resorption nicht von einer Vermehrung des H_3N-Gehaltes des Blutes gefolgt ist, was ja die Voraussetzung für die Richtigkeit der ersten Theorie war. Die Synthesetheorie wurde u. a. von Abderhalden mit lebhaftem Interesse aufgenommen, scheint aber mit den Untersuchungen der letzten Jahre über den Aminosäuregehalt des Blutes schwer vereinbar zu sein. Slyke und Meyer gelang es nämlich zu zeigen, daß das Blut normalerweise Aminosäuren enthält und daß man bei Hunden während der Digestion eine bedeutende Steigerung des Aminosäuregehaltes im Blute der Vena portae bis auf die doppelte Menge nachweisen konnte. Wir dürften also mit einer Resorption von unveränderten Aminosäuren vom Darmkanal aus zu rechnen haben, welche mit dem Blute der Vena portae der Leber zugeführt werden, wo sie rasch absorbiert und verändert werden; der größere Teil wird in Harnstoff verwandelt und möglicherweise zum Teil als Reserveeiweiß abgelagert. (Pflüger, Grund.) Daß die Leber der Hauptplatz für die Verbrennung der Aminosäuren ist, scheint u. a. aus folgenden Experimenten hervorzugehen, welche von amerikanischen Forschern ausgeführt wurden. Wenn große Mengen Aminosäuren Hunden intravenös injiziert und sogleich Probestücke aus Leber, Muskel und Niere entnommen werden, so erhält man in der Leber einen bedeutend höheren Gehalt an Aminosäuren als in den beiden anderen Organen. Wenn die Tiere sodann einige Stunden lang in Äthernarkose am Leben erhalten wurden, fand man, daß der Gehalt der Leber an Aminosäuren bedeutend verringert, während er in den Muskeln und der Niere so gut wie unverändert war. Da man gleichzeitig eine Steigerung des Harnstoffes des Blutes nachweisen konnte, und da keine nennenswerte Absonderung von Aminosäuren mit dem Urin stattgefunden hatte, so konnte man den Schluß ziehen, daß die Leber ein bedeutend größeres Vermögen hat, Aminosäuren umzusetzen, als die Muskeln und die Niere. 2. Bei einer vergleichenden Untersuchung des Blutes in der Vena portae und der Vena hepatica fand man, daß die letztere weniger Aminosäuren, aber mehr Harnstoff als die Vena portae enthalte. Andererseits zeigen ja auch Experimente, die u. a. von Fiske, Summer, Nenki und Pawlow ausgeführt wurden, daß andere Organe bei der Bildung des Harnstoffes notdürftig vikariieren können.

Ein kleinerer Teil der vom Darmkanal resorbierten Aminosäuren wird von der Leber in den Kreislauf abgegeben und wahrscheinlich als Baumaterial für neue Zellen verwendet oder zum geringen Teile in den Muskeln oder in anderen Organen zu Harnstoff verbrannt; ein Teil dieser durch Zellzerfall entstandenen Aminosäuren wird wahrscheinlich ebenfalls der Leber zugeführt, welche also einen exogenen und einen endogenen Zuschuß von Aminosäuren bekommt.

Bei der Harnstoffbildung werden die NH_2-Gruppen abgespalten. Der Rest der Aminosäuren, der ein Fettsäureradikal darstellt, wird als Verbrennungsmaterial verwendet und erklärt also das spezifisch-dynamische Vermögen des Eiweißes. Eine Ausscheidung von unveränderten Aminosäuren mit dem Urin muß also als ein Energieverlust für den Organismus betrachtet werden. Und doch findet — im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Kohlenhydratstoffwechsel — eine ständige, wenn auch geringe Ausscheidung von nicht oxydierten, stickstoffhaltigen Produkten statt, indem ungefähr 2% des Totalstickstoffes im Urin beim Menschen unter normalen Umständen von Aminosäuren gebildet werden. Die Ursache dieser unvollständigen Aminosäureverbrennung ist völlig unbekannt. Die experimentellen Untersuchungen, welche u. a. von Abderhalden und Signorelli ausgeführt wurden, gaben keine Antwort auf diese Frage. Sie zeigen nur eine auffallende Konstanz des Verhältnisses zwischen dem Aminosäure-Stickstoff und dem Totalstickstoff auch bei sehr wechselndem Stickstoffumsatze. Die prozentuelle Aminosäureausscheidung wird durch Hunger, artificielle Fieberzustände mit gesteigerter Stickstoffausscheidung, durch veränderte Zusammensetzung der Nahrung oder durch intravenöse Injektionen von Aminosäuren nicht beeinflußt. Nach diesen Tierexperimenten zu urteilen, scheint der Organismus normalerweise bedeutende Möglichkeiten zu besitzen, die Verbrennung auf die Weise zu regulieren, daß stets ein gewisser Prozentsatz des Totalstickstoffes in Form von Aminosäuren eliminiert wird.

Eine Störung in diesem Gleichgewicht, welche sich als eine nennenswerte Steigerung der prozentuellen Aminosäureelimination äußert, tritt unter gewissen pathologischen Umständen auf. Die Ursache dieser Veränderung in der Verbrennung der Aminosäuren hat man auch durch Tierexperimente zu lösen versucht (Signorelli, Frey, Marshall und Rowntree). Da man bei Chloroform- und Phosphorvergiftung von Tieren konstant eine pathologische Aminoacidurie fand, deutete man diese Experimente so, daß die Ursache der pathologischen Aminosäureausscheidung in einer Zerstörung des Leberparenchyms zu suchen wäre. Gegen diesen Schluß opponiert hingegen Fischler. Er weist mit Recht darauf hin, daß es sich bei Phosphorvergiftung nicht um eine elektive Schädigung der Leberzellen, sondern um eine allgemeine Vergiftung mit vermehrtem Zerfall des Körpereiweißes handle. Würden die Leberzellen einen regulierenden Einfluß ausüben, der für eine normale Verbrennung der Aminosäuren notwendig wäre, so müßte sich dies zeigen, wenn die Leber von der Zirkulation ausgeschlossen würde. Dies konnte indessen Fischler bei seinen Untersuchungen an Hunden mit Eckscher Fistel nicht feststellen. Fischler faßt seine Auffassung über den Zusammenhang zwischen Leberfunktion und Aminosäure-



ausscheidung folgenderweise zusammen: „Es ist nicht zweifelhaft, daß am Aminosäureumsatz, wie er sich in seiner Ausscheidung durch die Nieren kundgibt, eine bei der Resorption von Aminosäuren regulierend eingreifende Lebertätigkeit nicht nachweisbar ist, woraus man entgegen häufiger Annahme mit großer Sicherheit schließen darf, daß sie nicht besteht.“

Lange Zeit bevor diese experimentellen Resultate, die ich eben in Kürze geschildert habe, bekannt waren, haben die Kliniker ein großes Interesse für die Aminosäureausscheidung im Urin gehabt und versucht, sie in diagnostischer Hinsicht auszunützen. So konstatierte Frerich schon um 1850, daß in Fällen von Phosphorvergiftung und akuter gelber Leberatrophie große Mengen von Leucin und Tyrosin im Urin vorkommen; er betrachtete die Gegenwart dieser Stoffe im Urin als ein Zeichen einer Leberinsuffizienz. Eine große Zahl anderer Forscher haben diese Tatsache später bekräftigt. Es dauerte sehr lange, bis man zur Einsicht kam, daß normaler Urin Aminosäuren enthält, und ältere Forscher sahen allein die Gegenwart dieser Stoffe in Urinen als ein pathologisches Phänomen an. Die Methode, welche zur Anwendung kam, war die von Fischer-Berghell eingeführte β-Naphthalinsulfochloridmethode, welche jedoch wenig befriedigende quantitative Resultate ergab. Auch durch die Modifikation von Embdens wurden die Resultate nicht so besonders schön, und da die Methode sehr beschwerlich und zeitraubend war, so waren die Resultate wenig ermunternd. Mit dieser Methode wurden jedoch zahlreiche klinische Untersuchungen ausgeführt, von denen ich hier die wichtigsten erwähnen will.

Außer den oben genannten Untersuchungen bei Phosphorvergiftung und akuter gelber Leberatrophie forschte man nach Aminosäuren im Urin besonders bei Stoffwechselkrankheiten. So wies Abderhalden Aminoacidurie bei einem Patienten mit Diabetes mellitus und Arteriosklerose nach. Jaksch und Sotta studierten mit der oben genannten Methode zahlreiche Fälle von Diabetes mellitus und insipidus. Ignatowsky, Lipstein und Fessner fanden Aminosäuren bei zahlreichen Fällen von Gicht, Pneumonie und Leukämie. Krehl und Schultess konstatierten die Gegenwart von Albumosen, Peptonen und Aminosäuren bei Infektionskrankheiten. van Leersum sowie Ewing und Wolf glaubten eine Vermehrung der Aminosäureausscheidung bei Graviden, vor und nach der Geburt konstatieren zu können, was sie einer Leberinsuffizienz zuschrieben. Die letzteren wollten auch auf diese Weise gewisse Graviditätsintoxikationen erklären. G. Forssner hat sich auch mit diesen Fragen in einem 1906 publizierten Aufsatz beschäftigt. Der Ausgangspunkt für seine Untersuchungen war, daß er versuchen wollte, die diagnostische Bedeutung der Aminoacidurie bei Arthritis urica zu erforschen. Er beschäftigte sich jedoch hauptsächlich



mit der Verbesserung der Methode, um sie zu einer mehr quantitativen zu machen. Die Resultate waren jedoch wenig ermunternd. Im allgemeinen fand er nur 35% der zum Urin zugesetzten Aminosäuren wieder. Forssner ist jedoch einer der ersten, der die Gegenwart von Aminosäuren bei vollkommen gesunden Menschen konstatiert hat, aber er betrachtete dies nicht als Regel. Eine diagnostische Bedeutung für Gicht konnte dem Nachweis von Aminosäure nicht beigemessen werden.

Alle diese Untersuchungen, wo man bei verschiedenen Krankheiten Aminosäuren im Urin nachwies, machten es allmählich klar, daß die Gegenwart derselben weit häufiger war als man anfangs geglaubt hatte, und das Interesse konzentrierte sich nun auf die Verhältnisse bei Gesunden. Abderhalden und Schittenhelm konstatierten ungefähr gleichzeitig mit Forssner die Gegenwart von Aminosäuren bei vollkommen gesunden Individuen, sahen dieselben jedoch als sehr selten an. Im gleichen Jahre konnten indessen Embden und Reese durch ihre verfeinerte Methode feststellen, daß der Urin in der Regel unter normalen Verhältnissen Aminosäuren enthalte und daß also der qualitative Nachweis derselben nicht als Zeichen einer Störung des intermediären Stickstoffumsatzes aufgefaßt werden dürfe. Samuely konnte dies ebenfalls bekräftigen. Damit war auch klar, daß man, um zu diagnostischen Resultaten zu gelangen, auf die Quantität der Aminosäurefraktion Rücksicht nehmen mußte. Dazu war indessen eine genauere und leichter anwendbare Methode notwendig. Die Untersuchungen der nächsten Jahre sind spärlich und führen die Frage nicht nennenswert weiter. Doch verdient es erwähnt zu werden, daß Glässner unter Anwendung der Pfaundlerschen Phosphorwolframsäuremethode durch Fütterung mit Aminosäuren der diagnostischen Seite der Frage näher zu kommen suchte. Er glaubte auch konstatieren zu können, daß leberkranke Mensche in den Darm eingeführten Aminosäuren viel weniger Nutzen zogen als Gesunde und will hierin eine spezifische Funktionsprobe der Leber sehen.

Im Jahre 1908 publizierte Sörensen seine ersten Resultate mit der Formoltitrierungsmethode und im Jahre darauf ist von Slyke fertig mit seiner gasanalytischen Methode. Die erstere ist, wie bekannt, auf der Tatsache aufgebaut, daß eine neutrale Formollösung mit Aminogruppen neutrale Methylvereinigungen bildet, wodurch die Carboxylgruppen frei werden und titermäßig bestimmt werden können. Die Slykesche Methode beruht auf der Tatsache, daß der Stickstoff in den Aminosäuregruppen durch Zusatz von Salpetersäure in Gasform übergeht und auf diese Weise leicht quantitativ bestimmt werden kann. Dadurch haben wir recht einfache und zufriedenstellende Methoden für die quantitative Bestimmung der Aminosäuren erhalten, und damit war die wichtigste Voraussetzung für eine sichere Kenntnis der Aminoacidurie bei krank-



haften Zuständen geschaffen worden. Die experimentelle Forschung hat auch sicherlich viel Nutzen davon gehabt, wovon zahlreiche Arbeiten auf diesem Gebiete Zeugnis ablegen können. Die klinischen Arbeiten dagegen sind sehr gering an Zahl und widersprechen einander teilweise. Sie bezwecken hauptsächlich ein praktisch-diagnostisches Ausnützen der Aminoacidurie, haben aber nicht zu einer allgemeineren klinischen Anwendung der Methode geführt. Sie scheinen auch keine bestimmte Antwort auf die Frage nach der Ursache der pathologischen Aminoacidurie zu geben.

Frey Saxl und Falk haben eine große Zahl von Fällen von Lebercirrhosis und auch eine geringe Zahl von Fällen von diffusen parenchymatösen Leberkrankheiten untersucht. Beide Untersuchungen ergeben ein übereinstimmendes Resultat hinsichtlich der Aminoacidurie bei Leberkrankheiten, indem sie beide eine Vermehrung der Aminosäuren finden. Frey findet auch pathologische Aminoacidurie bei Pneumonie und Typhus. Er rechnet jedoch mit absoluten Werten und diese beruhen natürlich auf der Menge des Totalstickstoffes. Bei Versuchen mit Belastungsproben nach Glässners Prinzip kommt Frey zu einem negativen Resultat, während Falk und Saxl fanden, daß in den Organismus eingeführte Aminosäurepräparate bei Leberkranken schlechter ausgenützt wurden als bei Gesunden. In beiden Arbeiten wird die Bedeutung der Leberzellen für normale Oxydation der Aminosäuren betont.

Zu einem in vielen Punkten abweichenden Resultat kommen Galambos und Bela Tausz. Diese Verff. haben ihre Untersuchungen hauptsächlich auf Diabetes mellitus konzentriert und finden im Gegensatz zu Frey eine nennenswerte Vermehrung der Aminosäuren bei dieser Krankheit, besonders in schweren Fällen mit Acidose, wobei sie Werte erhalten, die bis auf 17,4% des Total-N hinaufgehen. Bei Leberkrankheiten (Cirrhosen und Tumoren) finden sie nur unbedeutend erhöhte oder normale Werte. Auch bei anderen Krankheiten, wie bei Infektionskrankheiten, Carcinoma ventriculi, Leukämie u. a. finden sie eine pathologische Steigerung des Aminosäurestickstoffes. Cammidge hat auch bei Diabetes in einer Anzahl von Fällen ähnliche Resultate erhalten und betont die Bedeutung der Aminosäurebestimmung bei dieser Krankheit, da es eben diese Fälle sind, wo man das Eiweiß in der Nahrung reduzieren soll.

Die Untersuchungen von Dedichen betreffen hauptsächlich Cirrhosen, eine Anzahl von Ikterusfällen und Geschwülste. Bei der Mehrzahl der Fälle von schwereren Leberkrankheiten fand er eine relative Steigerung der Aminoacidurie. In diagnostischer Hinsicht empfiehlt er indessen Belastung mit Glykokoll oder Gelatine, da die Probe auf diese Weise empfindlicher wird.



Kinberg hat in einigen Fällen Nachuntersuchungen über den Wert der Belastungsprobe mit Gelatine angestellt. In Übereinstimmung mit Galambos und Tausz fand er im allgemeinen keine Vermehrung der Aminosäuren bei Leberkrankheiten, dagegen aber eine alimentäre Aminoacidurie nach Gelatine bei Cirrhosen, aber nicht bei Icterus catharralis oder bei Stauungsleber.

Als ich im Frühjahr 1917 den Plan für meine Untersuchungen über die Aminoacidurie legte, waren es eigentlich zwei Hauptfragen, die beantwortet werden sollten. Die erste Frage erscheint mir besonders wichtig im Hinblick auf das Problem der Anwendbarkeit der Aminoacidurie als funktionelle Leberprobe; sie soll klarstellen, ob die pathologische Aminosäureausscheidung wirklich ein spezifisches Symptom für eine Schädigung der Leberzellen ist. Wie aus meiner im Vorhergehenden gegebenen Übersicht über die Literatur hervorgeht, geben die bisher vorgenommenen experimentellen und klinischen Untersuchungen keine sichere Antwort auf diese Frage. Besonders dürfte die Bedeutung des toxischen Eiweißzerfalles, welche von Fischler hervorgehoben wurde, eine weitere Klarlegung durch klinische Untersuchungen wert sein.

Als Material für diese Untersuchungen wählte ich weit fortgeschrittene Fälle von Lungentuberkulose. Bei progressiven Formen dieser Krankheit kommt, wie bekannt, ein vermehrter Zerfall von Körpereiweiß vor. Dies lehrt uns unsere klinische Erfahrung, und es wurde dies auch durch Stoffwechseluntersuchungen von Klemperer, Mitulescu und Plesch gezeigt; in einer Anzahl von Fällen treten diffuse parenchymatöse Leberschäden in Form von Fett- und Amyloiddegeneration hinzu; in anderen, mehr akut verlaufenden Fällen zeigt die Sektion eine relativ normale Leber. Durch Untersuchung einer großen Zahl von Fällen in der Zeit unmittelbar vor dem Tode und durch Vergleich der Aminosäurewerte im Hinblick auf das Vorhandensein einer pathologisch-anatomischen Veränderung der Leber sollte ich Antwort auf die Frage bekommen, ob der gesteigerte Eiweißumsatz an und für sich dazu hinreichte, eine Vermehrung der Aminosäuren im Urin hervorzurufen, oder ob auch eine Veränderung der Leber dazu notwendig wäre. Meine zweite Hauptaufgabe galt der praktischen Anwendbarkeit der Aminosäureausscheidung nach Glässners Prinzip und ihrer eventuellen Verbesserung. In dieser Frage kamen mir die Untersuchungen Dedichens zuvor, welche im Herbst 1917 publiziert wurden. Ich habe mich daher mit dieser Frage nicht viel beschäftigt.

Außer im Hinblick auf die oben dargelegte Hauptfrage hinsichtlich des Verhältnisses der Aminosäureausscheidung zum Eiweißumsatz und zu den Leberkrankheiten dürften meine Untersuchungen auch noch in einigen anderen Punkten von Interesse sein. Sie füllen eine Lücke in

unserer Kenntnis über die Aminosäureausscheidung bei diffusen parenchymatösen Leberkrankheiten aus. Das Material für die früher angestellten Untersuchungen bildeten außer leichten Ikterusfällen hauptsächlich Cirrhosen und circumscripte Lebergeschwülste. Wenn die Leberzellen bei der Aminosäureverbrennung wirklich eine funktionelle Rolle zu erfüllen haben, so müßten wohl Ausfallssymptome sich in erster Linie bei den diffusen parenchymatösen Leberkrankheiten zeigen. Daß ein Fall von Lebercirrhose mit normaler Ausscheidung von Aminosäuren verläuft, beweist keineswegs, daß der Leber diese Funktion fehlt. Der Parenchymrest, welcher immer zurückbleibt und die regenerierten Leberzellen können nämlich dazu hinreichen, die Aufgabe der Leber unter gewöhnlichen Verhältnissen für die Harnstoffbildung zu erfüllen. Bei fortgeschrittenen Fällen von Fett- und Amyloidlebern findet man bei mikroskopischer Untersuchung kaum eine Leberzelle, welche eine vollkommen normale histologische Struktur zeigt. Unter der Voraussetzung, daß diese Formen von Zelldegeneration auch eine geänderte Zellfunktion mit sich führen, muß sich eine solche bei diesen diffusen Leberzerstörungen zu erkennen geben, wo die Möglichkeit einer Kompensation durch zurückgebliebenes, ungeschädigtes Leberparenchym und durch regenerative Prozesse auf Grund des histologischen Bildes a priori ausgeschlossen zu sein scheint.

Eine systematische Untersuchung über die quantitative Aminosäureausscheidung bei Phthisikern scheint auch von Interesse zu sein im Hinblick auf die viel diskutierte Frage nach der Ursache des Luxusbedarfs des tuberkulösen Organismus an Calorien. Plesch und Mitulescu haben gezeigt, daß ein im Bette liegender Phthisiker oft 40 bis 50 Calorien pro Kilogramm Köpergewicht benötigt, um im Stickstoffgleichgewicht erhalten zu werden. Man hat die Erklärung für diese Erscheinung in einem vermehrten toxischen Eiweißzerfall, in einem Verlust durch das Sputum, welches ja eiweißhaltig ist, und in einer verschlechterten Resorption vom Darm aus zu finden gesucht. Ein Verlust durch unvollständige Ausnützung der intermediären Stoffwechselprodukte wäre nicht unwahrscheinlich. Diese Möglichkeit wurde auch von Plesch hervorgehoben, der eine Stütze dafür in einem Falle fand, den er einer genauen Analyse unterzog. Es zeigte sich nämlich, daß der Urin bei diesem Falle von Lungentuberkulose eine abnorm hohe calorische Quote und auch einen hohen Wert für das Verhältnis zwischen C und N aufwies. Würde es sich zeigen, daß eine abnorme Ausscheidung von Aminosäuren bei Lungentuberkulose gewöhnlich ist, so würde dies eine Erklärung für diese Beobachtung von Plesch abgeben.

Mein Untersuchungsmaterial umfaßt außer einer Anzahl Fällen von gesunden Menschen, teilweise mit verschiedener Diät, über



60 Fälle von fortgeschrittener Lungentuberkulose und einige Fälle von anderen Leberkrankheiten, darunter 6 Fälle von akuter Leberatrophie. Außer dem Aminosäurestickstoff wurde auch der Totalstickstoff nach Kjeldahl und der Ammoniakstickstoff nach Folins Methode bestimmt. Im allgemeinen wurde die Untersuchung an drei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt, und ich habe dabei gewöhnlich miteinander wohl übereinstimmende Werte erhalten. Die Zahlen, welche sich in den Tabellen vorfinden, sind Mittelwerte von diesen drei Bestimmungen. Einen bestimmten Standard habe ich nicht angewendet, sondern die Nahrung bildete während der Versuchstage gemischte Krankenhauskost. Doch habe ich dafür gesorgt, daß sie während der Versuchstage so weit als möglich konstant blieb. Nach den verausgegangenen klinischen und experimentellen Untersuchungen zu urteilen, scheint die Zusammensetzung der Nahrung für die Aminoacidurie keine nennenswerte Rolle zu spielen. Eine größere Wirkung scheinen dagegen große Variationen der Flüssigkeitszufuhr auszuüben, und ich habe darauf geachtet, daß solche nicht vorkamen. Der Urin wurde in Tagesportionen gesammelt und die Untersuchung wurde am folgenden Tage vorgenommen. In den Urinproben, bei denen Hellers Probe positiv ausfiel, wurde das Eiweiß nach Bangs Vorschlag durch Erwärmung im Wasserbad und Zusatz einer bestimmten Quantität Essigsäurelösung ausgefällt.

Den Aminosäurestickstoff habe ich nach Sörensens Formoltitrierungsmethode bestimmt. Ich will hier auf die Technik nicht eingehen, sondern verweise in dieser Hinsicht auf die vollständigen Beschreibungen hin, die sich bei Sörensen und Henriques finden. Im Gegensatz zu beinahe allen klinischen Untersuchern, die sich mit dieser Methode beschäftigt haben, bin ich in allen Details der Beschreibung Sörensens gefolgt und habe keine Modifikationen verwendet. Da es sich um eine so empfindliche Methode handelt, die auf genauen empirischen Versuchen aufgebaut ist, dürfte es sehr riskabel sein, Modifikationen vorzunehmen, und Sörensen warnt auch davor. Dagegen haben indessen zahlreiche vorhergehende Untersucher gesündigt, und wahrscheinlich liegt hierin zum Teil die Erklärung dafür, daß sie so oft zu widersprechenden Resultaten kamen. Die verschiedenen Aminosäuren, welche im Urin vorkommen, haben, wie bekannt, wechselnde chemische Eigenschaften und darin lag auch die größte Schwierigkeit, eine vollkommen exakte Methode zu erhalten. Wenn man unter solchen Umständen seine Methodik an einer einzigen Aminosäure probt, wie dies einige Verff. getan haben, und auf diese Weise übereinstimmende Resultate bekommt, so beweist dies natürlich nicht, daß diese Methode auch für die Mischung von Aminosäuren gute Resultate gibt, welche der Urin enthält. Man dürfte eher zu der Annahme berechtigt sein, daß



eine Methodik, welche in Beziehung auf Glykokoll quantitative Resultate ergibt, bei Urinuntersuchungen nicht zu exakten Resultaten führt. Um seine Methode chemisch zu prüfen, ist also erforderlich, daß man die Kontrollversuche ausführt, die Sörensen vorgenommen hat, mit einem Urin, der mit einer bestimmten Mischung von verschiedenen Aminosäuren versetzt ist. Dies ist sehr beschwerlich, und ich hielt dies auch nicht für notwendig, da ich in allen Details den Anweisungen Sörensens gefolgt bin.

Tabelle I. Patienten ohne Leberkrankheiten.

Nr.	Name	Total N in g	Aminosäure-N in g	Aminosäure-N in % des Total N	Ammoniak-N in g	Ammoniak-N in % des Total N	Anmerkungen
1.	E. B.	16,5	0,266	1,6	0,499	2,9	Gesund
2.	I. G.	18,0	0,403	2,2	0,693	3,8	Gesund
3.	E. J.	12,6	0,267	2,1	0.413	3,3	Gesund
4.	I. P.	13,6	0,253	1,9	0,336	2,7	Gesund
5.	E. G.	14,3	0,311	2,1	0,431	3,0	Gesund
6.	A. P.	12,6	0,252	2,1	0,440	3,3	Gesund
7.	S. H.	11,9	0,209	1,8	0,567	4,8	Lungentuberk. ohne Fieber, guter allgemeiner Zustand
8.	O. P.	11,7	0,297	2,5	0,463	4,0	dto. dto.
9.	E. A.	16,2	0,408	2,5	0,639	3,9	dto. dto.
10.	E. S.	13,9	0,335	2,4	0,438	3,2	dto. dto.
11.	O. R.	12,8	0,180	1,4	0,412	3,2	dto. dto.
12.	J. L.	6,4	0,160	2,3	0,330	5,1	Ulcus ventriculi nach Blutung; reine Milchdiät.
13.	A. L.	11,8	0,252	2,1	0,564	4,2	Ulcus ventriculi: gemischte Kost.
14.	G. F.	11,1	0,164	1,5	0,378	3,4	Ulcus ventriculi 800 g Milch pro die.
15.	I. L.	12,5	0,185	1,4	0,403	3,2	Gastritis chron. Gemischte Kost.
16.	M. B.	10,4	0,194	2,0	0,374	3,9	Nephritis chron. Gemischte Kost.
17.	A. G.	3,5	0,091	2,7	0,230	6,8	Nephritis chron. Urämie N-freie Kost. + am Tage nach der Untersuchung.

In obiger Tabelle habe ich die Resultate sowohl von 5 klinisch gesunden Patienten als auch von einigen Fällen mit leichten chronischen Lungenveränderungen vereinigt, welche keine Erscheinungen von ihrer Krankheit hatten und welche also im Hinblick auf den Stoffwechsel als normal betrachtet werden können. Hierher gehören auch ein paar Fälle von Ulcus ventriculi mit einseitiger Diät und ein Fall von Urämie, welcher an den beiden seinem Tode unmittelbar vorausgehenden Tagen untersucht wurde. Gemeinsam für die hier vereinigten Fälle ist es, daß sie normale Temperatur hatten und daß kein Anlaß vorlag, eine Leber-



krankheit bei ihnen anzunehmen. Abgesehen von dem Urämiefalle, liegen die relativen Aminosäurewerte innerhalb normaler Grenzen. Es dürfte unrichtig sein, das Hauptgewicht auf die absoluten Aminosäurewerte zu legen, wie z. B. Frey es tut, da ja diese stark schwanken und mit dem totalen Stickstoffumsatze zusammenhängen. Betrachten wir die prozentuellen Aminosäurewerte in obiger Tabelle, so finden wir bei den 5 gesunden Fällen Werte von ca. 2%, die zwischen 1,6 und 2,2% schwanken. Werden auch die übrigen Fälle mitgenommen — außer dem Urämiefall, bei welchem sicherlich prämortale Leberstörungen mitgespielt haben —, so bekommen wir Werte, welche zwischen 1,4 und 2,5% schwanken. Diese Resultate stimmen mit den in der Literatur angegebenen wohl überein.

Henriques, der ebenfalls mit der ursprünglichen Methode ohne Modifikationen arbeitete, fand Werte von ungefähr 2% bei Gesunden; Mashuda fand Schwankungen zwischen 1 und 3%, Joshida solche zwischen 0,5 und 2% und Falk und Saxl solche zwischen 1,5 und 3%. Nach meiner Erfahrung dürfte man mit einer oberen Grenze von 2,5% des Totalstickstoffes rechnen können. Die Zusammensetzung der Nahrung scheint nach Freys klinischen Untersuchungen und Signorellis experimentellen Versuchen an Tieren mit stark wechselnder und einseitiger Kost keinen Einfluß auf diese Werte auszuüben. Auch Hungerzustand scheint, nach Freys Beobachtungen zu schließen, keine Rolle zu spielen. Ein paar von meinen Ulcusfällen befanden sich schon seit einigen Tagen in einem Zustand bedeutender Unterernährung. Ich habe einen Fall von Cancer oesophagi untersucht, der seit 12 Tagen eine Perforation in die Trachea hatte und keine Nahrung zu sich genommen hatte; er ergab einen Aminosäurewert von 1,53%.

Aminoacidurie bei fortgeschrittenen Fällen von Lungentuberkulose.

Ich gehe nun zu einem Bericht über die Resultate meiner Untersuchungen bei Lungentuberkulose über. In der früheren Literatur findet man, daß einzelne derartige Versuche mit sehr wechselndem Resultate ausgeführt wurden. Schon Jaksch gibt im Jahre 1902 an, daß er mit der Pfaundlerschen Methode bei ein paar Fällen von Lungentuberkulose hohe Aminosäurewerte erhielt, und Forssner, der bei Probeversuchen mit der Fischer-Berghellschen Methode einen höheren Prozentgehalt der Aminosäuren bei Lungentuberkulose wiederfand, bemerkt dazu, daß dies wahrscheinlich darauf beruht, daß der Urin Lungentuberkulöser an und für sich Aminosäuren enthalte. Mit der Formoltitrierungsmethode untersuchte Frey 3 fiebernde Fälle von Lungentuberkulose und fand normale Werte; in ein paar Fällen von Leberamyloid fand er Werte, die bis zu 6,6% hinaufgingen. Galambos



Tabel.

Nr.	Name	Total-N	Aminosäure-N in g	Aminosäure-N in % des Total-N	Ammoniak-N in g	Ammoniak-N in % des Total-N	Albumen	Diazo	Urobilin	Datum
1.	E. H.	10,8	0,314	2,9	0,325	3,0	—	—	(+)	25. XI. bis 27. XI.
2.	J.	12,84	0,229	1,7	0,570	4,5	—	+	+	29. X. bis 31. X.
3.	L. O.	5,7	0,106	1,8	0,142	2,5	—	—	+	8. XI. bis 11. XI.
4.	B.	8,1	0,237	2,9	0,527	6,5	—	—(+)		15. II. bis 18. II.
5.	E. S.	9,7	0,208	2,1	0,335	3,5	—	++	++	19. II. bis 21. II.
6.	E. Ö.	13,2	0,372	2,8	0,398	3,0	—	+	++	9. I. bis 10. I.
7.	G. A.	11,4	0,256	2,2	0,436	3,8	—	++	+	17. IV.
8.	A. L.	13,7	0,313	2,2	0,623	4,5	+	—	(+)	18. VII. bis 20. II.
9.	S. J.	8,2	0,216	2,6	0,482	5,9	—	++	++	14. III. bis 17. III.
10.	K. O.	21,43	0,381	1,7	0,385	1,8	—	—	—	4. IX. bis 5. IX.
11.	K. G.	8,4	0,250	3,0	0,386	4,6	+	++	+	24. V. bis 26. V.



le II.

Klinische Angaben	Sektionsresultat
Stadium III. Chronischer Verlauf seit 3 Jahren. Gewicht 57 kg. Leber palpabel, weich.	8. II. Bedeutende Lungenveränderungen mit Kavernen. Leber 1850 g; ödematös. Schnittrand schwellend, Zeichnung normal. Nieren und Darm: 0.
Stadium III;. Schlechter Allgemeinzustand. Akuter Verlauf seit $^1/_2$ Jahr, Abwagerung. Gewicht 50 kg. Hohes Fieber. Leber nicht palpabel.	6. XI. Käsige Peribronchitiden mit Kavernen in beiden Lungen. Leber: 1550 g; normale Zeichnung. Nieren: 0. Im Darm einzelne Geschwüre.
Stadium III. Hohes Fieber. Rasche Abmagerung. Gewicht 40 kg. Akuter Verlauf seit $^1/_2$ Jahr. Leber nicht palpabel.	10. XII. Totale Lungenveränderungen mit Kavernen. Leber 1600 g; Zeichnung normal. Nieren: 0. Im Darm Geschwüre.
Stadium III. Subfebril seit $^1/_2$ Jahr. Leber undeutlich palpabel. Gewicht 73 kg.	25. II. Kavernöse Phthise. Leber 1600 g; undeutliche Zeichnung. Nieren: typische Nephrose. Darm: 0.
Stadium III. Unregelmäßiges, hohes Fieber; rasche Abmagerung. Gewicht 49 kg. Leber nicht palpaüel.	25. II. Käsige Bronchopneumonien in beiden Lungen. Leber 1550 g; Normale Zeichnung. Nieren: 0. Darm: 0.
Stadium III. Akuter Verlauf in 3 Monaten mit hohem, remittierendem Fieber. Gewicht 24kg. Rasche Abmagerung.	13. I. Käsige Peribronchitiden mit Kavernen. Miliartuberkulose. Leber von normaler Größe, schlaff; tuberkul. Knoten. Nieren: 0. Darmgeschwüre.
Stadium III. Guter Allgemeinzustand bis vor 5 Wochen. Dann akute Verschlechterung. Hohes Fieber, rasche Abmagerung.	22. IV. Käsige Peribronchitiden mit frischen miliären Knoten in beiden Lungen. Leber 1600 g; Zeichnung normal. Nieren: 0. Darmgeschwüre.
Stadium III. Subfebril. 10 $^0/_{00}$ Albumen. Leber nicht palpabel. Chronischer Verlauf seit 7 Jahren.	24. IV. In der linken Lunge große Kavernen; rechts käsige Peribronchitiden. Leber 1500 g. Zeichnung deutlich. Nephrose. Darmgeschwüre.
Stadium III. Remittierendes Fieber bis zu 40° hinauf. Gewicht 49 kg. Spontaner Pneumothorax ein paar Tage vor der Untersuchung, Leber: 0.	5. V. Rechtsseitiger Pyopneumothroax. Links dicht sitzende käsige Bronchopneumonien. Leber 1500 g; gewöhnliche Zeichnung. Nieren: 0. Darm: 0.
Stadium III. Akute Verschlechterung mit Fieber. Früher chronischer Verlauf $2^1/_2$ Jahre lang. Leber: 0.	22. IX. In der linken Lunge eine große Kaverne. Tuberkul. Bronchopneumonien in beiden Lungen, Leber 1600 g; etwas ödematös; Zeichnung normal.
Stadium III. Hohes unregelmäßiges Fieber. Umgekehrte Abendtemperatur. Gewicht 51 kg. Akuter Verlauf. Leber: 0.	28. V. Große käsige Peribronchitiden mit Kavernen in beiden Lungen. Leber 1300 g; rotbraune Schnittfläche, etwas schwellend.



Tabelle II.

Nr.	Name	Total-N	Aminosäure-N		Ammoniak-N		Albumen	Diazo	Urobilin	Datum
			in g	in % des Total-N	in g	in % des Total-N				
12.	W. S.	10,0	0,230	2,3	0,289	2,9	—	++	+	27. V. bis 28. V.
13.	K. A.	16.3	0,317	1,9	0,571	3,5	—	++	+	17. IV. bis 19. IV.
14.	E. L.	18,0	0,403	2,2	0,639	3,8	—	—	—	
15.	A. P.	12,8	0,180	1,4	0,412	3,2	—	—	—	
16.	E. J.	11,7	0,297	2,5	0,463	4.	—	+	—	

und **Tausz** fanden bei 3 fiebernden Fällen 3,1, 4,5 und 5,2%; das Verhalten der Leber wird nicht erwähnt. In einem Fall von Miliartuberkulose mit Fettleber wurde der hohe Wert von 12,8% erhalten.

Außer den in die Tabelle I aufgenommenen klinisch symptomfreien Fällen umfassen meine Untersuchungen progrediente, meist weit fortgeschrittene Fälle; auch eine Anzahl akut verlaufender Fälle ist vorhanden. Ich habe mit Absicht diese hoffnungslosen Fälle gewählt, um Gelegenheit zu bekommen, das Untersuchungsresultat mit den pathologisch-anatomischen Veränderungen zu vergleichen. In einer Anzahl der Fälle wurden die Untersuchungen eine oder ein paar Wochen vor dem Tode vorgenommen, in anderen nur einige wenige Tage. Das pathologisch-anatomische Verhalten der Leber wurde makroskopisch beurteilt; in allen Fällen wurde die makroskopische Farbenreaktion auf Amyloid angestellt. Es wären vielleicht bei einem Teil der Fälle mikroskopische Untersuchungen wertvoll gewesen. Solche wurden aber nicht durchgeführt, und es liegt daher die Möglichkeit vor, daß bei einem Teil der Fälle, welche makroskopisch keine Veränderungen aufwiesen, leichtere mikroskopische Degenerationen vorhanden waren. Für die Hauptfrage selbst, ob die pathologische Aminoacidurie einzig als Folge von zerfallendem Körpereiweiß auftreten kann, dürfte die makroskopische Diagnose hinreichend sein.

Die 16 Fälle in obiger Tabelle wurden mit Ausnahme von Nr. 14, 15 und 16 kurze Zeit vor ihrem Tode untersucht. Sie zeigten alle einen progressiven Krankheitstypus mit toxischen Symptomen in Form von

(Fortsetzung.)

Klinische Angaben	Sektionsresultat
Stadium III. Hohes remittierendes Fieber. Akuter Verlauf mit rascher Abmagerung. Leber: 0.	4. VI. Käsige Bronchopneumonien in beiden Lungen und eine Kaverne in der linken. Leber 1500 g; braunrote Farbe; normale Zeichnung. Nieren und Darm: 0.
Stadium III. Guter Allgemeinzustand bis vor 5 Wochen. Dann hohes Fieber, rasche Abmagerung. Gewicht 49 kg. Leber: 0.	22. IV. In beiden Spitzenlappen käsige Herde, teilweise in Einschmelzung begriffen. In beiden Lungen miliare Tuberkelknoten. Leber 1650 g; etwas ödematös. Zeichnung normal. Nieren: 0.
Stadium I. Sehr guter Allgemeinzustand. Fieber bis zu 38° seit 1 Monat.	Keine Sektion.
Stadium III. Subfebril. Progredienter Prozeß mit Abmagerung. Leber nicht vergrößert.	Keine Sektion.
Stadium III mit Abmagerung und subfebriler Temperatur.	Keine Sektion.

Fieber, Abmagerung und Appetitlosigkeit. Mit Ausnahme von ein paar Fällen, wo die Totalstickstoffwerte abnorm hoch sind, zeigen sie relativ normale Werte. Doch dürfte man in Hinblick auf die geringe Nahrungsaufnahme infolge der Appetitlosigkeit und der in allen Fällen vorhandenen raschen Abmagerung, sowie auch gestützt auf die von Plesch u. a. vorgenommenen Stoffwechselversuche berechtigt sein, bei diesen akut verlaufenden Tuberkulosefällen einen gesteigerten Zerfall von Körpereiweiß anzunehmen. Außer in den 3 letzten Fällen wurde der Zustand der Leber post mortem untersucht. Es ist natürlich unmöglich, ohne mikroskopische Untersuchung zwischen einer normalen und einer pathologischen Leber eine scharfe Grenze zu ziehen. In den Fällen 1, 4, 6 und 11 wurden auch makroskopische Veränderungen verzeichnet in Form von parenchymatöser Schwellung des Schnittrandes, Ödem oder miliaren Tuberkelknoten. Wenn ich also diese Fälle unter der Rubrik „normale Lebern“ vereinige, so meine ich damit, daß in keinem Falle die toxische Degeneration so weit gekommen war, daß sie zu einer greifbaren Fett- oder Amyloidleber geführt hätte. Die chemische Amyloidreaktion war in allen diesen Fällen negativ. Wie aus der Tabelle hervorgeht, habe ich in diesen Fällen im allgemeinen einen normalen Wert für die prozentuelle Aminoacidurie gefunden, außer in den Fällen 1, 4, 6, 9 und 11, wo die Werte an der oberen Grenze des Normalen liegen. In 4 von diesen Fällen wies die Leber auch leichte parenchymatöse Veränderungen auf. Auch die Ammoniakwerte sind normal, möglicherweise mit Ausnahme der Fälle 4 und 9.



Tabel-

Nr.	Name	Total-N	Aminosäure-N in g	Aminosäure-N in % des Total-N	Ammoniak-N in g	Ammoniak-N in % des Total-N	Albumen	Diazo	Urobilin	Untersuchungstage
1.	V. H. 11 Jahre	4,5	0,135	3,0	0,221	4,9	+	+	+	29. XI. bis 1. XII.
2.	R. A.	13,1	0,429	3,2	0,679	5,2	+	++	+	3. I. bis 6. I.
3.	E. L.	6,9	0,181	2,6	0,257	3,7	—	++	+	3. XII. bis 5. XII.
4.	G. F.	6,1	0,302	5,0	0,671	11,0	+	—	+	7. I. bis 9. I.
5.	A. E.	5,4	0,329	6,1	0,297	5,4	+	++	++	11. I. bis 13. I.
6.	L. E.	5,3	0,289	5,4	0,358	6,8	+	++	++	14. XI. bis 17. XI.
7.	H. V.	8,6	0,309	3,6	0,468	5,4	—	++	++	15. I. bis 17. I
8.	E. D.	9,3	0,336	3,6	0,325	3,5	—	++	+	13. XII. bis 15. XII.
9.	E. W.	11,6	0,435	3,7	0,627	5,4	—	+	+	19. III. bis 21. III.
10.	A. E.	10,8	0,415	3,8	0,700	6,5	+	+	++	3. IV. bis 5. IV.



le III A.

Klinische Angaben	Sektionsresultat
Stadium III. Schlechter Allgemeinzustand. Fieber bis 40°. Leber nicht palpabel. Akuter Verlauf seit 3 Monaten.	7. XII. Große Kaverne in der rechten Lunge. In beiden Lungen Miliartuberkulose. Leber 690 g (beachte das Alter!); Stauungszeichnung mit geringer Fettinfiltration; zahlreiche miliare Knoten in der Leber. Nephrose. Darm: 0.
Stadium III. Schlechter Allgemeinzustand. Hohes Fieber. Gewicht 53 kg. Leber nicht palpabel.	9. I. Große Kavernen in beiden Lungen und käsige Peribronchitiden. Leber 2075 g; Stauungszeichnung, ödematös, reichliche Fettinfiltration. Nephrosen.
Stadium III. Mäßiges Fieber. Akuter Verlauf seit $^1/_2$ Jahr. Gewicht 44 kg. Leber nicht palpabel.	21. I. Kavernöse Phthise. Leber 1750 g; Stauung und Fett. Nieren: 0.
Stadium III mit Fieber. Durchfällen. Subakuter Verlauf seit 1 Jahr. Leber palpabel zwei Finger breit unter dem Brustkorbrand. Gewicht 54 kg.	16. I. Käsige Peribronchitiden mit Einschmelzungen in beiden Lungen. Leber 1850 g, ödematös, weich, teigige Konsistenz, reichliche Fetteinlagerung. Nephrose mit Amyloid. Im Darm Amyloid.
Stadium III mit subfebriler Temperatur. Abmagerung. Durchfall; subakuter Verlauf seit 1 Jahr. Leber nicht palpabel. Ascites. Gewicht 39 kg.	11. II. Kavernöse Phthise. Leber 1600 g, mit vermehrter Konsistenz; Muskatzeichnung (Cirrhose cardiac + Fett). Nephrose. Darmgeschwüre.
Stadium III mit Fieber bis zu 40° Abmagerung. Akuter Verlauf seit $^1/_2$ Jahr. Ödem. Gewicht 38 kg.	27. XII. Totale Lungenveränderungen mit Kavernenbildung. Leber: 1075 g, von harter Konsistenz mit Muskatzeichnung und hochgradiger Fetteinlagerung. Nephrose und Darmgeschwüre.
Stadium III. Hohes Fieber. Abmagerung. Seit 5 Jahren krank; im letzten Jahre Fieber. Gewicht 41 kg. Leber nicht palpabel.	26. III. In beiden Spitzenlappen Kavernen. In den Unterlappen käsige Peribronchitiden. Leber 1850 g, weich, groß, mit hochgradiger Fettinfiltration. Nieren: 0. Darmgeschwüre.
Stadium III. Bettlägerig mit unregelmäßigem Fieber seit $1^1/_2$ Jahren; Abmagerung. Leber nicht palpabel. Gewicht 42 kg.	30. III. Doppelseitige kavernöse Phthise. Leber 1600 g; hart, groß, mit hochgradiger Fettinfiltration. Nieren: 0.
Stadium III. Unregelmäßiges Fieber; akuter Verlauf seit $^1/_2$ Jahr. Gewicht 47 kg. Leber nicht palpabei.	2. IV. Doppelseitige kavernöse Phthise. Leber 2050 g, weich, von teigiger Konsistenz; Stauung mit hochgradiger Fettinfiltration. Nieren: 0. Darmgeschwüre.
Stadium III mit Fieber bis zu 40°. Abmagerung. Gewicht 44 kg. Akute Verschlechterung seit $^1/_2$ Jahr. Leber nicht palpabel.	20. IV. In beiden Lungen käsige Peribronchitiden, links mit Kavernenbildung. Leber 1850 g, weich, teigig, mit Stauungszeichnung und Fetteinlagerung. Nephrose.



Tabelle III A.

Nr.	Name	Total-N	Aminosäure-N in g	Aminosäure-N in % des Total-N	Ammoniak-N in g	Ammoniak-N in % des Total-N	Albumen	Diazo	Urobilin	Untersuchungstage
11.	E. J.	11,9	0,372	3,1	0,757	6,4	+	++	+	14. VII. bis 16. VII.
12.	A. N.	7,4	0,237	3,2	0,542	7,3	—	++	+	30. I. bis 1. II.
13.	A. S.	6,2	0,266	4,3	0,584	9,4	—	++	+	2. XI. bis 5. XI.
14.	A. P.	5,4	0,244	4,5	0.437	8,0	—	+	+	5. XI. bis 7. XI.
15.	M. A.	5,6	0,296	4	0.189	3,3	—	++	+	12. XII. bis 14. XII.
16.	E. E.	6,8	0,404	6,0	0,551	8,1	—	++	+	25. II. bis 28. II.
17.	T. L.	10,5	0,373	3,5	0,636	6,0	—	+	++	25. III. bis 26. III.
18.	L. B.	7,4	0,369	5,0	0,345	4.7	—	+	+	8. VIII. bis 9. VIII.
19.	H. H.	8,7	0,484	5,5	0,714	8,5	—	+	+	12. IV. bis 14. IV.
		5,2	0,268	5.2	0,427	8.2	—	++	+	19. VI. bis 21. VI.



(Fortsetzung.)

Klinische Angaben	Sektionsresultat
Stadium III mit hohem Fieber; akuter Verlauf seit 3 Monaten. Gewicht 42 kg. Leber nicht palpabel.	1. VIII. Doppelseitige Phthise mit käsigen Bronchopneumonien. Leber 1600 g. Stauungszeichnung mit unbedeutender Fettleber
Stadium III mit hohem Fieber. Abmagerung. Gewicht 56 kg. Leber palpabel, weich.	14. II. Rechte Lunge. Kavernen mit käsigen Peribronchitiden, links gelatinöse Pneumonie. Leber 1700 g, weich, Schnittfläche diffusgelb. Nieren: 0.
Stadium III mit subfebriler Temperatur. Ist außer Bett. Leber palpabel, 2 Finger breit unter dem Brustkorb. Gewicht 44 kg.	14. XI. In den Oberlappen beider Lungen Kavernen mit käsigen Herden. Im Unterlappen der rechten Lunge gelatinöse Pneumonie. Leber 1900 g, diffus lehmfarben ohne Zeichnung. Nieren: 0. Darmgeschwüre.
Stadium III mit hohem, unregelmäßigem Fieber. Durchfälle. Gewicht 39 kg. Akutes Fortschreiten seit $^1/_2$ Jahr. Leber nicht palpabel.	19. XI. Rechtsseitige kavernöse Phthise mit miliärer Verbreitung in der linken Lunge, Leber 1800 g, weich. Gelbe Schnittfläche. Fettdegeneration Niere: 0. Darmgeschwüre.
Stadium III. In letzter Zeit hohes Fieber. Gewicht 36 kg. Leber unsicher palpabel.	16. III. Kavernöse Umwandlung der rechten Lunge und des Spitzenlappens der linken Lunge. Leber 1150 g schwer, weich, teigig mit gelber Schnittfläche. Nieren: 0. Darmgeschwüre.
Stadium III mit hohem, remittierendem Fieber, Leber nicht palpabel. Gewicht 56 kg.	16. IV. Akute schmelzende Peribronchitiden in beiden Lungen. Leber 2050 g, weich, diffus gelbe Schnittfläche. Nieren: 0. Darmgeschwüre.
Stadium III mit akuter Verschlechterung vor 4 Monaten. Hohes Fieber, Larynxtbc. Gewicht 47 kg	12. V. In der rechten Lunge große Kavernen. Im Unterlappen gelatinöse Pneumonie; links käsige Peribronchitiden. Leber 1875 g mit diffuser, gelber Schnittfläche. Nieren blaß. Darmgeschwüre.
Stadium III. Akut verlaufende Phthise mit hohem Fieber. Gewicht 51 kg. Leber nicht palpabel.	15. VIII. Totale käsige Veränderungen mit Kavernen in beiden Lungen. Leber 1800 g, weich, mit starker Fettdegeneration.
Stadium III mit schlechtem Allgemeinzustand. Hohes Fieber. Abmagerung. Gewicht 52 kg. Leber nicht palpabel. Subakuter Verlauf seit $^1/_2$ Jahr.	22. VI. In der rechten Lunge Kavernen mit gelatinösen Pneumonien. In der linken Lunge schmelzende Peribronchitiden. Leber 2150 g, weich, teigig, gelbe Schnittfläche. Nephrose, Darmgeschwüre.

Tabel-

Nr.	Name	Total-N	Aminosäure-N in g	Aminosäure-N in % des Total-N	Ammoniak-N in g	Ammoniak-N in % des Total-N	Albumen	Diazo	Urobilin	Datum
1.	E. D.	6,6	0,344	5,2	0,303	4,6	+	++	++	13. XII. bis 15. XII.
2.	A. S.	6,2	0,254	4,1	0,373	6,0	+	+	+	28. XI. bis 30. XI.
3.	K. O.	14,2	0,498	3,5	0,562	4,0	—	—	+	15. XI. bis 17. XI.
4.	K. E.	5,8	0,219	3,8	0,381	6,6	+	+	—	5. XII. bis 7. XII.
5.	R. L.	8,2	0,291	3,6	0,602	7,3	+	++	+ —	16. XII. bis 18. XII.
6.	E. E.	5,3	0,273	5,1	0,445	8,4	+	++	+	8. XII. bis 12. XII.
7.	J. G.	6,1	0,460	7,5	0,623	10,2	+	++	—	27. I. bis 29. I.
8.	E. A.	12,7	0,448	3,5	0,268	2,1	—	+	++	5. XII. bis 7. XII.
		16,0	0,624	3,9	0,812	5,0	+	+	++	16. III. bi 17. III.
9.	K. T.	7,3	0,408	5,6	0,622	8,5	+	+	++	21. V. bis 23. V.
10.	S. E.	4,9	0,251	5,1	0,365	7,4	—	+	++	27. VI. bis 29. VI.



le III B.

Klinische Angaben	Sektionsresultat
Stadium III mit hohem remittierendem Fieber. Leber unsicher palpabel. Langsamer Verlauf seit 1 Jahr. Gewicht 51 kg.	21. I. In der rechten Lunge große Kavernen, in der linken miliare Tuberkulose. Leber 2050 g, graubraune, speckige Schnittfläche. Starke Amyloidreaktion. Nephrose. Darmgeschwüre.
Stadium III. Relativ guter Allgemeinzustand. Afebril. Ist außer Bett. Leber palpabel. Chronischer Verlauf.	17. XII. Kavernöse Phthise in beiden Lungen. Leber 1800 g, speckige Schnittfläche. Mittelstarke Amyloidreaktion. Nephrose. Darmgeschwüre.
Stadium III mit hohem Fieber. Seit 6 Jahren krank. Im letzten halben Jahre rasches Fortschreiten. Gewicht 51 kg. Leber palpabel drei Finger breit unter dem Brustkorbrande.	10. I. In beiden Lungen zahlreiche Peribronchitiden, teilweise Einschmelzung. Leber 2900 g; Amyloideaktion; Nephrose. Darm: 0.
Stadium III mit hohem Fieber. Gewicht 51 kg. Leber nicht palpabel.	27. XII. Kavernöse Phthise. Leber 1975 g; graubraune Schnittfläche mit starker Amyloidreaktion + Fett. Nephrose. Darmgeschwüre.
Stadium III. Afebril. Ist außer Bett. Leber nicht palpabel. Gewicht 31 kg.	21. XII. Leber 1150 g. Hart mit graubrauner Schnittfläche ohne Zeichnung. Mittelstarke Amyloidreaktion. Nephrose.
Stadium III. Hohes Fieber. Durchfall. Chronischer Verlauf seit $2^1/_2$ Jahren. Gewicht 47 kg. Leber palpabel.	18. II. In beiden Lungen zahlreiche käsige Peribronchitiden und Kavernen. Leber 2650 g, starke Amyloidreaktion. Nephrose. Darm: 0.
Stadium III. Unregelmäßiges, hohes Fieber. Durchfall. Subakuter Verlauf seit $1^1/_2$ Jahren. Leber palpabel. Gewicht 42 kg.	11. III. In der rechten Lunge zahlreiche Kavernen, in der linken käsige Peribronchitiden. Leber 2250 g, sehr starke Amyloidreaktion. Amyloidnephrose. Darmgeschwüre.
Stadium III mit hohem Fieber. Leber nicht sicher palpabel. Subakuter Verlauf seit 1 Jahr.	25. III. Große Destruktionen mit Kavernen in beiden Lungen. Leber 2600 g, starke Amyloidreaktion. Amyloidnephrose.
Stadium III. Subfebril. Chronischer Verlauf seit 5 Jahren. Gewicht 62 kg. Leber palpabel zwei Finger breit unter dem Rippenbogen.	24. V. Chronische kavernöse Destruktionen in den oberen Teilen beider Lungen. Im rechten Unterlappen gelatinöse Pneumonien. Leber 3085 g, fest, speckig mit Amyloidreaktion.
Stadium III mit hohem Fieber. Rasche Abmagerung. Gewicht 49 kg. Seit 1 Jahre subakuter Verlauf. Leber palpabel, zwei Finger breit unter dem Brustkorb.	27. VIII. Linke Lunge: Große Kaverne. In beiden Lungen käsige Peribronchitiden. Leber wiegt 3200 g, graugelbe, speckige Schnittfläche; starke Amyloidreaktion. Nephrose.



Tabelle III B

Nr.	Name	Total-N	Aminosäure-N in g	Aminosäure-N in % des Total-N	Ammoniak-N in g	Ammoniak-N in % des Total-N	Albumen	Diazo	Urobilin	Datum
11.	E. A.	4,5	0,257	5,7	0,512	11,4	—	—	+	13. IX. bis 14. IX.
12.	A. L.	10,1	0,358	3,5	1,383	13,7	—	+	++	24. V. bis 25. V.
13.	B. L.	8,1	0,195	2,4	0,463	5,7	+	—	—	20. II. bis 23. II.
		4,5	0,350	7,9	0,275	6	+	—	+	10. VII. bis 11. VII.
14.	H. G.	6,2	0,255	4,1	1,094	17,6	+	+	++	19. VI. bis 20. VI.

Die 33 Fälle, welche ich in der Tabelle III vereinigt habe, zeigen den gleichen progredienten Krankheitstypus von weit fortgeschrittener Lungentuberkulose wie die Fälle der Tabelle II, unterscheiden sich aber von diesen in einem wichtigen Punkte, nämlich dadurch, daß man in allen diesen Fällen deutliche makroskopische Veränderungen des Leberparenchyms gefunden hat. Die Fälle 1—11 in der Tabelle IIIa zeigen eine Fettinfiltration kombiniert mit Stauung und sind also durch eine Schnittfläche mit verkehrter Zeichnung und starker Fetteinlagerung in der Peripherie der Acini charakterisiert. Das Gewicht der Leber ist im allgemeinen vermehrt, außer in ein paar Fällen mit lange dauerndem Verlauf, wo eine beginnende Cirrhose cardiaque zu einer Schrumpfung des Lebergewebes geführt hat. Nr. 12—19 in der gleichen Tabelle haben den Typus der Fettdegeneration mit einer gewöhnlich bedeutend vergrößerten Leber von schlaffer und spröder Konsistenz und einer Schnittfläche ohne Acinuszeichnung von diffus gelbgrauer Farbe. Im Vorbeigehen will ich auf die Tatsache hinweisen, daß unter diesen 8 Fällen nur bei einer Gelegenheit Albumin im Urin angetroffen wurde und daß also die Nieren trotz der hochgradigen Leberdegeneration relativ ungeschädigt waren. Als Zeichen des stark toxischen Charakters dieser Fälle findet man bei der Sektion der Lungen in nicht weniger als 4 Fällen gelatinöse Pneumonien und in 1 Falle Miliartuberkulose. Die 14 Fälle in der Tabelle IIIb wiesen bei der Sektion alle eine mehr

(Fortsetzung).

Klinische Angaben	Sektionsresultat
Stadium III. Schlechter Allgemeinzustand. Afebril. Gewicht 41 kg. Subakuter Verlauf seit 1½ Jahren. Leber nicht palpabel.	22. IX. In der rechten Lunge ein großes Kavernensystem. In der linken Lunge käsige Peribrochitiden. Leber 1650 g; starke Amyloidreaktion. Nephrose.
2. IV. Stadium III. Guter Allgemeinzustand bis vor 2 Tagen, wo spontaner Pneumothorax mit hohem Fieber eintrat. Seitdem rasche Verschlechterung, hohes Fieber.	13. VII. Rechte Lunge: Pyopneumothorax; linke Lunge; zahlreiche käsige Peribronchitiden. Leber 1700 g, fest mit undeutlicher Zeichnung und mäßiger Amyloidreaktion.
Stadium III. Leichtes Fieber, relativ guter Allgemeinzustand. Während des Frühjahres Fieber und rasche Verschlechterung. Ascites; Leber nicht sicher palpabel. Gewicht 45 kg.	21. VII. In beiden Spitzenlappen große Kavernensysteme; sonst käsige Peribronchitiden. Leber 1650 g, sehr feste Konsistenz, starke Amyloidreaktion. Amyloidnephrose.
Stadium III mit hohem Fieber; Gewicht 41 kg. Leber nicht palpabel. Akuter Verlauf seit 3¼ Jahren.	11. VII. In beiden Lungen zahlreiche Kavernen und käsige Peribronchitiden. Leber 1850 g. Starke Amyloidreaktion. Amyloidnephrose. Darmgeschwüre.

oder weniger ausgesprochene Amyloiddegeneration der Leber auf; in allen diesen Fällen war auch die makroskopische Farbenreaktion mit Jodjodkalium und Schwefelsäure positiv.

Ein Blick auf die prozentuellen Aminosäurewerte und ein Vergleich zwischen diesen zwei Tabellen ergibt eine beinahe durchgehende und in gewissen Fällen recht nennenswerte Steigerung dieser Werte. Außer in 4 leichten Fällen mit Stauungsleber und Fettinfiltration (Fall 1, 2, 3 und 11) finden wir ausgesprochen pathologische Werte der Aminoacidurie bis zu 7,9% des Totalstickstoffes. Der Unterschied tritt vielleicht noch deutlicher hervor, wenn wir die Mittelwerte der verschiedenen Tabellen berechnen. Für die 17 Fälle der Tabelle I, welche also gesunde Individuen sowie Fälle von Krankheiten des Magens, der Nieren und der Lungen, aber ohne Leberkomplikationen und ohne Zeichen eines stärkeren Eiweißzerfalles umfaßt, beträgt der Mittelwert 2,04%; für die Tabelle II, welche Fälle mit weit fortgeschrittener, aktiver Lungentuberkulose ohne Leberveränderungen umfaßt, beträgt der gleiche Mittelwert für 16 Fälle 2,26%; werden die 4 Fälle ausgeschlossen, wo die Obduktion eine leichte parenchymatöse Veränderung des Lebergewebes zeigte, welche also den Übergang zu der folgenden Tabelle bilden, so beträgt der gleiche Wert für die übrigen 12 Fälle 2,05% und ist also mit dem Mittelwerte der Tabelle I identisch. Für die Tabelle IIIa bekomme ich für 19 Fälle von Fettleber einen Mittelwert von 4,16%



und für die Tabelle IIIb, welche die Amyloidfälle umfaßt, finden wir den hohen Mittelwert von 4,9, der also den Normalwert und den Mittelwert der Tabelle II um mehr als das Doppelte übersteigt.

Wir haben also eine greifbare Vermehrung der prozentuellen Aminosäureausscheidung in jenen Fällen von Lungentuberkulose konstatiert, die durch makroskopische Leberveränderungen kompliziert waren. Es erhebt sich nun die Frage, ob wir auch berechtigt sind, diese Steigerung mit den Leberveränderungen in Kausalzusammenhang zu stellen. In einem tuberkulösen Organismus mit so schweren pathologischen Störungen gibt es ja auch andere Faktoren, die, wie man denken könnte, eine Veränderung der Verbrennung der Aminosäuren verursachen könnten. Der Faktor, welcher, wie man glaubte, außer der Leber einen wesentlichen Einfluß auf die Größe der Aminosäurefraktion hat, ist der Eiweißzerfall, und Fischler will ja, wie oben erwähnt[1]), auf diesen das Hauptgewicht legen. In dieser Hinsicht dürften sich jedoch die Fälle in der Tabelle II und III nicht voneinander unterscheiden, was aus den Krankengeschichten hervorgeht. Da die Diazoreaktion in gewisser Beziehung als ein Maßstab des Eiweißzerfalles angenommen werden kann, so habe ich diese in den Tabellen verzeichnet. Bei einem Blick auf die Tabellen finden wir, daß zwischen der Diazoreaktion und der Aminosäuremenge keine Übereinstimmung herrscht. Man könnte ja auch daran denken, daß der Zustand der Nieren einen Einfluß hat; ich habe daher das Vorkommen von Albumen gelegentlich der Untersuchung verzeichnet, konnte aber zwischen dem Vorkommen von Nephrose und pathologischer Aminoacidurie keinen Zusammenhang feststellen. Es scheint also offenbar zu sein, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den pathologischen Aminosäurewerten und der Degeneration des Leberparenchyms besteht. Wie man sich das Zustandekommen dieses Zusammenhanges denken kann, werde ich am Ende dieses Aufsatzes näher diskutieren. Meine Untersuchungen sprechen indessen bestimmt gegen Fischlers Auffassung, daß der toxische Eiweißzerfall einen bestimmenden Einfluß auf die Größe der Aminosäurefraktion im Urin ausüben sollte.

Was die oben erwähnte Frage der Möglichkeit eines Calorienverlusts durch unvollständige Verbrennung der stickstoffhaltigen Nahrungsmittel betrifft, so geht aus den Untersuchungen hervor, daß ein solcher Verlust nur bei Fällen mit schweren Leberkomplikationen vorkommt. Auch in diesen Fällen scheint die Eiweißmenge, welche auf diese Weise für den Organismus verloren geht, so unbedeutend zu sein, daß sie praktisch genommen bei der Erklärung des großen Calorienbedarfs des tuberkulösen Organismus keine besondere Rolle spielt. Denken wir uns

[1]) Zit. S. 3.



eine totale Stickstoffausscheidung von 10 g und einen Aminosäurestickstoff von 5%, so erhält man einen Eiweißverlust von ungefähr 2 g, dem ja offenbar keine Bedeutung beigemessen werden kann.

Das Vorkommen von Urobilin im Urin ist, wie bekannt, ein sehr empfindliches Zeichen einer Leberschädigung (Fischler, Hildebrand u. a.). Es tritt jedoch diese Substanz auch bei einer großen Zahl anderer Krankheiten außer bei pathologischen Leberveränderungen auf. Bei progredienter Lungentuberkulose ist die Urobilinreaktion in den meisten Fällen positiv, und wie Hildebrand betont hat, hat man an derselben bei der Diagnostik von Leberkomplikationen nur geringe Hilfe. Um einen Vergleich zwischen der Aminoacidurie und der Stärke der Urobilinreaktion zu erhalten, habe ich gelegentlich der Untersuchung die Schlesingersche Reaktion ausgeführt und das Resultat in den Tabellen verzeichnet. Mit + bezeichne ich eine deutliche Fluorescenz, mit ++ eine starke und mit (+) eine schwache Reaktion. Das Resultat geht aus der folgenden Tabelle hervor.

	Normale Aminosäureausscheidung	Pathologische Aminosäureausscheidung
Urobilinreaktion . . . . —	5	0
Urobilinreaktion . . . . (+)	3	1
Urobilinreaktion . . . . +	8	17
Urobilinreaktion . . . . ++	2	16

Eine starke Urobilinreaktion kann also bei Fällen mit normaler Aminoacidurie und ohne makroskopische Leberveränderungen vorkommen; doch scheint sie bei Lungentuberkulose bei Fällen mit pathologisch-anatomischen Leberveränderungen bedeutend häufiger zu sein. Eine negative Urobilinreaktion scheint gegen Leberkomplikationen zu sprechen.

Zu dem nach der Methode von Sörensen mit Formol titrierbaren Stickstoff gehört auch der Ammoniakstickstoff, was zur Folge hat, daß jede Bestimmung von einer Ammoniakbestimmung gefolgt sein muß. Wir finden in den Tabellen auch eine Kolumne über das Verhalten des Ammoniakstickstoffes bei den von mir untersuchten Fällen. Ohne auf die komplizierte Frage der Bedeutung der pathologischen Ammoniakausscheidung einzugehen, welche ja außerhalb meines Themas liegt, möchte ich nur den Zusammenhang zwischen einer pathologischen Aminoacidurie und einer pathologischen Ammoniakausscheidung betrachten. Dies hat sein Interesse vor allem auf Grund der Tatsache, daß die Ammoniakausscheidung von gewissen Seiten als ein Maß für die synthetische Funktion der Leber angesehen wurde. Diese Auffassung stützt sich u. a. auf die Untersuchungen von Stadelmann

und Schröder, welche zeigen, daß eine vermehrte Menge von Ammoniak im Urin bei Leberkrankheiten sehr häufig ist. Fr. Müller und Schittenhelm sind dagegen der Ansicht, daß dies unter allen Umständen auf einer Acidose beruhe, und stützen sich dabei u. a. darauf, daß man auch bei Leberkrankheiten durch Zufuhr von Alkalien die Ammoniakausscheidung bis zur normalen Größe herabsetzen kann (Münzer). Bei der Diskussion über die Ursache der Acidose bei Leberkrankheiten hat auch die Milchsäure eine große Rolle gespielt. Diese Säure scheint auch nach den Untersuchungen von Araki und Zillesen im Organismus gebildet zu werden, wenn die Gewebe an Sauerstoffmangel leiden. Die Voraussetzungen für eine Acidose bei Lungentuberkulose scheinen also vorhanden zu sein, und daß die pathologische Ammoniakausscheidung bei sicherem Leberamyloid auf dieser Acidose beruht, davon konnte ich mich ebenfalls in 2 Fällen überzeugen, wo ich durch Verabreichung von Bicarbonat per os den Ammoniakgehalt bis auf den normalen Wert herunterbringen konnte. Nimmt man als obere normale Grenze für den H_3N-Stickstoff 4,5% und für den Aminosäurestickstoff 2,5% an und stellt man die Fälle von Tabelle II und III zusammen, so erhält man folgendes Resultat:

	Normale H_3N-Ausscheidung	Pathologische H_3N-Ausscheidung
Fälle mit normaler Aminoacidurie	12	1
Fälle mit pathologischer Aminoacidurie . .	7	32

In 10% der Fälle mit normalen Lebern finden wir also eine gesteigerte Ammoniakausscheidung und in 18% der Fälle mit Leberkomplikationen wurde eine normale Ammoniakmenge erhalten. Eine Beobachtung, die möglicherweise die experimentellen Untersuchungen von Araki und Zillesen stützt, war es, daß die höchsten Ammoniakwerte bei Fällen erhalten wurden, wo die Dyspnöe beschwerlich war. So wurden in einem Falle mit schwerer Atemnot auffallend hohe Aminosäurewerte erhalten, ohne daß Leberkomplikationen vorlagen. In gewissen Fällen dürfte auch Unterernährung bei diesen schwer kranken Patienten mit Darmkomplikationen als Ursache der Acidose mitwirken. Als Zeichen dafür habe ich in einigen Fällen positive Acetonreaktionen (Legal und Gerhardt) gefunden.

Aminoacidurie bei Lebercirrhosen, Tumoren und Icterus simplex.

Zu dieser Gruppe gehörende Krankheiten waren von seiten früherer Verff. Gegenstand der zahlreichsten Untersuchungen, und das Verhalten der Aminosäurefraktion bei diesen Krankheitsformen dürfte im



großen und ganzen genau erforscht sein. Aus meinem oben gegebenen Bericht über die hierhergehörende Literatur geht auch hervor, daß man im allgemeinen bei fortgeschrittenen Lebercirrhosen etwas gesteigerte Werte gefunden hat, welche nach Belastung mit Aminosäurepräparaten deutlich vermehrt waren (Frey, Falk, Saxl, Dedichen).

Bei circumscripten Tumoren hat man keine Vermehrung gefunden, auch nicht bei Icterus simplex. Hinsichtlich dieser letzteren Gruppe scheint Eppinger eine etwas abweichende Meinung zu haben. Bei gewissen schwereren Fällen von Icterus catarrhalis, die nach Eppinger sicherlich Hepatitiden sind, hat er gesteigerte Aminosäurewerte bis zu 5,7 und 6% gefunden. Diese Werte dürften jedoch nicht mit den übrigen vergleichbar sein, da er mit einer Modifikation der Methode Sörensens arbeitet, welche bei normalen Fällen so hohe Werte wie 4,6—4,8% gibt. Die Fälle von hierhergehörenden Krankheiten, die ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, werden in der folgenden Tabelle vereinigt.

Das Resultat meiner Untersuchungen bei den relativ spärlichen Fällen, die ich in Tabelle IV vereinigt habe, stimmt mit dem, was man von früher her kennt, überein. Einfache Gallenstauung mit Ikterus zeigt, auch wenn sie hochgradig und langwierig ist, keine Störung in der Aminosäureelimination, ebensowenig wie circumscripte Lebertumoren, so wie dies aus den Fällen 2—6 hervorgeht; ein pathologischer Aminosäurewert bei Ikterus spricht also für eine diffuse Degeneration des Leberparenchyms. Drei Fälle von fortgeschrittener Cirrhose, von welchen 2 auch carcinomatöse Degeneration aufwiesen, ergaben eine geringe Steigerung der Aminosäurefraktion.

Aminoacidurie bei akuter Leberatrophie.

Obgleich mehr als 70 Jahre seit Frerichs Beobachtung der Leucin- und Tyrosinkrystalle im Urin bei akuter gelber Leberatrophie verflossen sind und obgleich diese Beobachtung von einer großen Zahl von Untersuchern bekräftigt wurde, so ist doch über das quantitative Verhalten der Aminoacidurie bei dieser seltenen Krankheit noch sehr wenig bekannt. In Anbetracht der raschen Verkleinerung des Leberparenchyms durch Autolyse, wobei große Aminosäuremengen frei werden, und im Hinblick auf die bedeutende Zerstörung des funktionellen Leberparenchyms muß man a priori eine bedeutende Steigerung der Aminosäurefraktion erwarten. Unter den vorhergehenden Untersuchungen finde ich nur einen Fall, der mit der Formoltitrierungsmethode Sörensens untersucht wurde. Dieser findet sich in der Arbeit Dedichens und der Aminosäurewert schwankt in diesem Falle zwischen 6 und 9% des Total-N. Ebenso fehlen in den neueren Handbüchern Angaben über die quantitative Aminoacidurie bei dieser Krankheit, und nur Eppinger



Tabelle IV.

Nr.	Name	Total-N	Aminosäure-N in g	Aminosäure-N in % des Total-N	Ammoniak-N in g	Ammoniak-N in % des Total-N	Albumen	Urobilin	
1.	E. W.	12,04	0,207	1,7	0,475	3,9	—	++	Icterus catarrhalis. Wurde gesund.
2.	J. M.	27,7	0,468	1,7	1,100	4,0	—	+	Carcinoma ventriculi mit großen Lebermetastasen; lange dauernder hochgradiger Ikterus.
3.	K. W.	8,1	0,186	2,3	0,811	10,0	—	+	Carcinoma ventriculi mit großer, knotiger Leber und hochgradigem Ikterus.
4.	E. H.	11,9	0,235	2	0,808	6,8	—	—	Carcinoma pancreatis; hochgradiger Stagnationsikterus seit ein paar Monaten.
5.	A. H.	9,3	0,217	2,3	0,571	6,1	—	—	Carcinoma pancreatis mit Absperrung des Ductus choledochus. Lange bestehender Ikterus mit acholischen Faeces.
6.	G. S.	5,8	0,112	1,9	0,206	3,5	—	—	Carcinoma pancreatis mit acholischen Stühlen; Ikterus seit 6 Wochen.
7.	A. L.	8,3	0,248	2,9	0,924	11,1	—	++	Symptomfrei bis vor ein paar Wochen; kam wegen hochgradiger Ascites aufs Krankenhaus. Leber etwas vergrößert. Die Sektion, 3 Tage nach der Urinuntersuchung, zeigte hochgradige Laennecsche Cirrhose mit carcinomatöser Degeneration.
8.	D. L.	10,7	0,291	2,7	1,396	13,0	—	++	Unbestimmte Digestionsbeschwerden seit $^1/_2$ Jahr; letzte Woche Ascites; Leber vergrößert, knotig; der Aminosäurewert sprach für eine diffuse Leberschädigung. Es wurde die Diagnose Cirrhose mit carcinomatöser Degeneration gestellt. Drei Tage darauf starb Pat. an variköser Blutung und die Sektion bestätigte die Diagnose.
9.	A. W.	7,9	0,220	2,8	0,479	6,0	—	++	Cirrhosis hepatis mit Ascites und Ikterus. Die Sektion, ein paar Monate später, ergab hochgradige Laennecsche Cirrhose.
10.	J. J.	11,4[1]	0,385	3,4	0,615	5,4	—	++	Lues hepatis mit bedeutend vergrößerter Leber. Epileptische Anfälle. Nach 3wöchiger Behandlung sind die Aminosäurewerte normal. Der Fall wurde geheilt.
		10,8[2]	0,259	2,4	0,255	2,4	—		

[1]) Bei der Aufnahme.
[2]) 3 Wochen später.

betont im Handbuch von Kraus-Brugsch die Möglichkeit einer diagnostischen Bedeutung dieser Untersuchung. Er stützt sich dabei auf 2 von ihm selbst untersuchte Fälle, wo die Aminosäurefraktion die hohen Werte von 16,3 und 20% des Total-N. erreichte. Diese Werte müssen jedoch, wie erwähnt, auf ungefähr die Hälfte reduziert werden, da sie mit einer Modifikation der Formolmethode gewonnen wurden, welche bei Normalen Werte zwischen 4 und 5% ergibt. Unsere Kenntnis von der quantitativen Aminosäureausscheidung bei dieser Krankheit ist also noch sehr unvollständig. Da hier eine größere Erfahrung von in diagnostischer Hinsicht praktischer Bedeutung und auch im Hinblick auf die Frage der Pathogenese der pathologischen Aminoacidurie von theoretischem Interesse zu sein scheint, will ich im folgenden etwas ausführlicher über 6 Fälle berichten, die ich am Krankenhause Sabbatsberg zu untersuchen Gelegenheit hatte. Wenn ich dabei diese Fälle unter der Bezeichnung „akute Leberatrophie" vereinige, so geschieht dies in vollem Bewußtsein der Tatsache, daß nur 3 von ihnen mit dem klinischen Bilde übereinstimmen, das Rokitansky von dieser Krankheit gegeben hat. Für die Fälle ist es indessen gemeinsam, daß der Tod unter den Symptomen eines akut verlaufenden Leberleidens mit hochgradigem Ikterus eintrat; die makro- und mikroskopische Untersuchung der Leber bei der Sektion ergab eine weit fortgeschrittene, diffuse Degeneration des Leberparenchyms; in keinem Falle wurde ein Hindernis in den Gallenwegen gefunden. Da die Grenze zwischen den verschiedenen degenerativen Hepatitiden fließend ist und da in keinem der Fälle ein äußerer Anlaß nachgewiesen werden konnte, so dürfte es das richtigste sein, alle diese Krankheitsfälle in den gleichen Krankheitsbegriff einzureihen.

Fall 1. I. W., 46 Jahre. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus war Pat. 2 Wochen krank gewesen: Kopfschmerzen und Müdigkeit; die fünf letzten Tage Gelbsucht.

Status am 12. VI. 1919. Hochgradiger Ikterus. Leber wesentlich vergrößert, 2 Finger breit unter dem Brustkorbrand palpabel; Faeces acholisch. Urin dunkel, enthält Urobilin und Bilirubin; Temperatur subfebril. 26. VI. Zustand unverändert, ein oder das andere Mal Erbrechen; die Größe der Leber und die ikterische Farbe wie bei der Aufnahme. 28. VI. Matt und benommen; keine Blutungen oder Krämpfe. 30. VI. Rasche Verkleinerung der Leber während der letzten 24 Stunden; Höhe der Dämpfung heute in der Parasternallinie 8 cm. Wassermann neg. Almén im Urin neg. Sektion am 3. VII. Gewicht der Leber 800 g; die Schnittfläche zeigt gelbe erhobene Partien abwechselnd mit eingesunkenen dunkelroten Gebieten. Milz: 150 g. Path.-anat. Diagnose: Degeneratio hepatis gravis + Enteritis follicularis.

Es wurden drei Aminosäurebestimmungen ausgeführt.

Fall 2. A. G., 34 Jahre, Aufnahme am 31. I. 1920. Erkrankte am Ende Dezember 1919 mit Übelkeiten, unbestimmten Schmerzen im Epigastrium: anfangs Januar Gelbsucht; bei der Aufnahme deutlich beeinflußter Allgemeinzustand;



Datum	Total-N in g	Aminosäure-N		Ammoniak-N	
		in g	in % des Total-N	in g	in % des Total-N
21. VI.	9,7	0,276	2,9	0,498	5,1
29. VI.	8,9	0,332	3,7	0,525	5,9
30. VI.	7,2	0,304	4,2	0,509	7,1

keine Nervensymptome oder Blutungen; Leber von normaler Größe. 2. II. Pat. soporös; Leberdämpfung in der Parasternallinie 13 cm. Mors am 3. II.

Sektion am 3. II. Die Leber wiegt 730 g; auf der Schnittfläche wechseln gelbe erhöhte Herde mit dunkeln eingesunkenen ab. Milz nicht vergrößert. Path.-anat. Diagnose: Atrophia hepatis cum degeneratione.

Urinuntersuchung.

Datum	Menge in ccm	Total-N in g	Aminosäure-N		Ammoniak-N	
			in g	in % des Total-N	in g	in % des Total-N
31. I.	800	8,1	0,297	3,7	0,668	8,2
1. II.	750	6,2	0,281	4,5	0,651	10,5
3. II.	750	7,6	0,297	3,9	0,681	9,0

Fall 3. F. B., 26 Jahre. Aufnahme am 28. II. 1920. War 3 Tage krank gewesen. Müdigkeitssymptome, dyspeptische Beschwerden und Gelbsucht; Lues bestritten, Wassermann neg. Status am 28. II.: Guter Allgemeinzustand; hochgradiger Ikterus mit acholischen Faeces. Urin enthält Bilirubin, aber kein Urobilin. Leber vergrößert, Perkussionshöhe in der Parasternallinie 20 cm. 23. III. 1920. Zustand ungefähr unverändert; subjektives Wohlbefinden; kein Fieber. Heute ein Schmerzanfall mit Druckempfindlichkeit im rechten Hypochondrium, weshalb Pat. auf die chirurgische Abteilung übergeführt wird. Bei der Operation wurde kein Hindernis in den Gallengängen angetroffen; bei Druck auf die Gallenblase trat eine geringe Menge dünnflüssiger, lichtbrauner Galle aus. 25. III. Pat. nach der Operation matt. Hatte Übelkeiten; keine Blutungen. Am 26. III. Tod.

Sektion am 27. III. Die Leber wiegt 800 g und besitzt abwechselnd gelbe und rote Partien. Leberkapsel gefaltet. Milz: 200 g, graurot, weich.

Path-anatomische Diagnose: Hepatitis degenerativa cum atrophia.

Urinuntersuchungen.

Datum	Menge in cm^3	Total-N in g	Aminosäure-N		Ammoniak-N	
			in g	in % des Total-N	in g	in % des Total-N
20. III.	1,000	7,7	0,195	2,5	0,575	7,5
22. III.	1,200	8,1	0,218	2,7	5,560	7,0
24. III.	700	5,2	0,460	8,9	0,613	11,8
25. III.	500	4,4	0,445	10,09	0,640	14,5

Fall 4. R. C., 5 Jahre. Aufnahme am 19. XII. 1919. Hatte seit 2 Wochen „Gelbsucht", ebenso wie drei von den übrigen Familienmitgliedern; diese übrigen Fälle waren wie gewöhnliche Icterus simplex-Fälle verlaufen. Der Pat. war in gutem Allgemeinzustand bis zum 18. XII.; seitdem war er matt und blutete aus

Nase und Mund. Status am 19. XII. halb soporös. Blutungen aus dem Mund, auch blutiges Erbrechen; klonische Krämpfe. Urin unkel; enthält reichlich Bilirubin und auch Urobilin; Leberdämfpung $12^1/_2$ cm in der Parasternallinie. Mors am 20. XII. unter den Symptomen von cholämischem Koma.

Sektion am 20. XII. 1919. Leber etwas vergrößert; sie hat eine gleichmäßige, feuchte Schnittfläche; Zeichnung undeutlich.

Mikroskopische Untersuchung: Acinuszeichnung vollständig verwischt. Die Leberzellen, von denen die meisten degeneriert sind und keine Kernfärbung zeigen, liegen nicht in Balken, sondern verstreut. Reichliche Infiltration von Rundzellen; Proliferation der Gallenwege. Milz vergrößert, graurot, mit lockerer Schnittfläche.

Path.-ant. Diagnose: Hepatitis acuta cum icterio + Duo-denitis catarrh. + Splenitis septica + Hämorrhagia multiplex. Der Pat. lebte einen Tag nach seiner Aufnahme ins Krankenhaus. Die Urinmenge wurde gesammelt und betrug 700 ccm;

Total-N: 5,2 g. Aminosäure-N = 0,661 g = 12,8%

Ammoniak-N = 0,686 g = 13,2%.

Fall 5. M. W., 50 Jahre. Vor 26 Jahren mit Lues infiziert, wurde 2 Jahre lang behandelt; seit 3 Wochen Gelbsucht und Müdigkeit. Keine Schmerzen. Aufnahme ins Krankenhaus am 23. IX. 1920. Status am 23. IX. Fieber zwischen 39 und 40°. Stark beeinflußter Allgemeinzustand, hochgradiger Ikterus. Leberdämpfung in der Parasternallinie 17 cm; kein Ascites. Der Urin enthält sowohl Bilirubin als auch Urobilin. Faeces hellbraun, nicht vollkommen acholisch. Wassermann neg.

Der Zustand an den beiden folgenden Tagen unverändert; keine Blutungen oder nervösen Symptome. Am 30. IX. plötzlich Herzschwäche und Tod innerhalb von ein paar Stunden.

Sektion am 1. X. Leber etwas vergrößert. Oberfläche knotig, Schnittfläche zeigt Bindegewebsinduration von cirrhotischem Typus, ist im übrigen diffus gelb ohne Zeichnung. Kein Hindernis in den Gallengängen. Mikroskopisch: Chronische cirrhotische Veränderungen in mäßigem Ausmaße und eine akute Nekrose des Parenchyms.

Path.-ant. Diagnose: Cirrhosis hepatis Laennec + Hepatitis acuta + Tumor lienis + Nephrosis cholaemica. Es wurden zwei Urinuntersuchungen ausgeführt.

Datum	Menge	Total-N in g	Aminosäure-N in g	Aminosäure-N in % des Total-N	Ammoniak-N in g	Ammoniak-N in % des Total-N
28. IX.	2000	13,7	0,504	3,6	0,890	6,5
29. IX.	1800	16,7	0,580	3,5	0,680	4,0

Fall 6. A. C., 43 Jahre. Nach 3 Wochen dauernden dyspeptischen Symptomen und Mattigkeit trat Mitte Januar Ikterus auf. Seitdem hochgradiger Ikterus mit Hautjucken, keine Schmerzen.

Status am 1. III. Abgemagerte Frau mit hochgradigem Ikterus, Faeces nicht acholisch; der Urin enthält Bilirubin und Urobilin. Wassermann neg. Leberdämpfung in der Parasternallinie 11 cm. Ascites. Während des Aufenthalts am Krankenhause fieberfrei; psychisch vollkommen klar, keine Blutungen. Zunehmende Mattigkeit und Schwellung im unteren Teile des Körpers. Der Tod trat am 5. IV. unter den Symptomen allgemeiner Mattigkeit und Herzschwäche ein.



Sektion am 5. IV. Die Leber bedeutend verkleinert. Sie wog 940 g. Ihre Oberfläche zeigte eingesunkene Partien von roter Farbe und fester Konsistenz. Abwechselnd mit diesen sieht man große gelbbraune Partien mit relativ wohlerhaltener Leberzeichnung. Milz unbedeutend vergrößert. Nieren ohne Veränderungen. Zahlreiche myokarditische Herde.

Path.-anat. Diagnose: Hepatitis subacuta + Icterus universalis + Degeneratio myocardii.

Urinuntersuchungen.

Datum	Menge in ccm	Total-N in g	Aminosäure-N		Ammoniak-N	
			in g	in % des Total-N	in g	in % des Total-N
5. III.	1200	8,3	0,143	1,7	0,487	5,9
6. III.	1500	9,4	0,162	1,7	0,546	5,8
31. III.	800	4,4	0,087	1,9	0,228	5,1
1. IV.	700	6,6	0,110	1,7	0,343	5,2

Der besseren Übersicht wegen habe ich die Resultate der Untersuchungen des Urins aller Fälle in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle VII

Nr.	Untersuchungstag	Total-N	Aminosäure-N		Ammoniak-N		Todestag
			in g	in % des Total-N	in g	in % des Total-N	
1.	21. VI.	9,7	0,276	2,9	0,498	5,1	
	29. VI.	8,9	0,332	3,7	0,575	5,9	
	30. VI.	7,2	0,304	4,2	0,509	7,1	
2.	31. I.	8,1	0,297	3,7	0,668	8,2	
	1. II.	6,2	0,281	4,5	0,651	10,5	
	2. II.	7,6	0,297	3,9	0,681	9,0	
3.	19. III.	7,7	0,209	2,7	0,473	6,2	
	20. III.	7,7	0,195	2,5	0,575	7,5	
	21. III.	8,1	0,218	2,7	0,560	7,0	
	24. III.	5,2	0,460	8,9	0,613	11,8	
	25 III.	4,4	0,445	10,09	0,640	14,5	
4.	19. IV.	5,2	0,661	12,8	0,686	13,2	
5.	28. IX.	13,7	0,504	3,6	0,896	6,5	
	29. IX.	16,7	0,580	3,5	0,680	4,0	
6.	5. III.	8,3	0,143	1,7	0,487	5,9	
	6. III.	9,4	0,162	1,7	0,546	5,8	
	31. III.	4,4	0,087	1,9	0,228	5,1	
	1. IV.	6,6	0,110	1,7	0,343	4,0	

Die Fälle 1—3 in obiger Tabelle haben das typische Krankheitsbild und den charakteristischen Sektionsbefund einer akuten Leberatrophie dargeboten. Fall Nr. 4 starb unter den klinischen Symptomen einer



Leberinsuffizienz mit cerebralen Krämpfen und Blutungen; bei der Sektion fand man jedoch die Leber etwas vergrößert; das Leberparenchym wies jedoch sowohl makro- wie mikroskopisch eine hochgradige diffuse Degeneration auf. Der Tod war offenbar in einem so frühen Stadium der Krankheit eingetreten, daß die Verkleinerung der Leber sich nicht entwickeln konnte. Im Falle Nr. 5 handelt es sich auch um eine degenerative Hepatitis, die eine früher cirrhotische Leber bei einem Mann mit Lues in der Anamnese betroffen hatte. Die chronische, nicht hochgradige Lebercirrhose, die früher keine Krankheitssymptome verursacht hatte, hat offenbar das Regenerationsvermögen der Leber herabgesetzt und der Mann starb rasch an Leberinsuffizienz. Außer der chronischen Bindegewebsvermehrung fand man bei der Sektion eine diffuse Nekrose der Leberzellen. Der letzte Fall hat einen mehr chronischen Verlauf, aber auf Grund des Obduktionsbefundes dürfte er am richtigsten als eine akute Leberatrophie gedeutet werden können, bei welcher der Regenerationsprozeß so stark im Vordergrund stand, daß eine partielle Ausheilung stattfand und die Leberinsuffizienz ausblieb. Das klinische Bild mit Ascites und Anasarka erinnerte recht stark an eine Herzinsuffizienz als nächste Todesursache und auch bei der Sektion fanden sich hochgradige myokarditische Herde vor, die sicherlich durch den gleichen toxischen Stoff verursacht waren, der auch die Leberdegeneration hervorgerufen hatte.

Was uns in diesem Zusammenhang am meisten interessiert, ist das Resultat der Aminosäurebestimmungen. Aus der Tabelle VII geht hervor, daß in den 5 ersten Fällen eine deutliche Vermehrung der prozentuellen Aminoacidurie vorhanden ist und daß diese in ein paar Fällen. unmittelbar vor dem Tode hohe Werte, 10,1, resp. 12,8% erreichte. Bei Fall Nr. 6, der zu wiederholten Malen untersucht wurde, finden wir jedoch normale Werte, eine Tatsache, welche sicherlich durch die bei der Sektion gefundenen kräftigen Regenerationsprozesse des Leberparenchyms erklärt wird. Wir haben also konstatieren können, daß wir bei den akuten degenerativen Hepatitiden die gleiche Steigerung der Aminosäurefraktion finden, die wir bei den chronischen Fett- und Amyloidlebern bei Tuberkulose gefunden haben. Es scheint jedoch die pathologische Aminoacidurie bei den akuten Formen nicht so konstant zu sein, was vielleicht darauf beruht, daß wir mit regenerativen Prozessen zu rechnen haben, welche die diffuse Leberschädigung kompensieren können. Vielleicht wäre das Resultat bei Fall 6 ein anderes geworden, wenn wir Gelegenheit gehabt hätten, den Fall in einem früheren Stadium der Krankheit zu untersuchen. So hatte aber die Gelbsucht schon einen Monat lang gedauert, als die Patientin ins Krankenhaus kam und während dieser Zeit war die Regeneration der Leber soweit fortgeschritten, daß die latente Leberinsuffizienz ausblieb. Ver-



gleichen wir indessen das Resultat der Aminosäurebestimmung in diesen Fällen von hochgradigem Ikterus mit den 6 ersten Fällen in der vorigen Tabelle, wo es sich auch um hochgradigen, lange dauernden Ikterus handelte, der auf Gallenstase beruhte, so kommen wir zu dem Resultat, daß die Aminosäurebestimmung ein wichtiges Hilfsmittel darstellt bei der Differentialdiagnose zwischen einem auf Hepatitis beruhenden Ikterus und einer Gallenstagnation. Die nächste Frage ist es, wie bald diese pathologische Aminoacidurie sich einstellt, oder mit anderen Worten, ob diese Fälle, welche zu Beginn nicht von einem einfachen katarrhalen Ikterus unterschieden werden können, von Beginn an eine latente Leberinsuffizienz haben, welche durch die Aminosäurebestimmung entdeckt werden kann. Um dies zu beurteilen, kann ich mich nur der Fälle 1 und 3 bedienen, welche 10 resp. 6 Tage vor dem Tode untersucht wurden. Aus den Ziffern in der Tabelle geht hervor, daß wir auch bei dieser Gelegenheit Werte finden, welche die obere normale Grenze etwas überschreiten und welche also für eine ernste Leberdegeneration sprechen, obwohl bei dieser Gelegenheit alle klinischen Symptome von Leberinsuffizienz fehlen. Eine Belastung mit Aminosäurepräparaten in diesen Fällen dürfte einen stärkeren Beweis für eine latente Leberinsuffizienz ergeben.

Das Resultat dieser Untersuchungen bei den akuten Degenerationszuständen in der Leber scheint mir geeignet zu sein, sowohl auf den Nutzen wie auf die Begrenzung der Aminosäurebestimmung als klinische Untersuchungsmethode der Leberfunktion ein Licht zu werfen. Eine toxische Schädigung, die das Leberparenchym trifft, kann von so ernster Art sein, daß sie eine Störung des Verhältnisses der Aminosäure fraktion zum Totalstickstoff im Urin zur Folge hat, aber auch von so leichter Beschaffenheit, daß eine Störung im Hinblick auf die Aminoacidurie nicht eintritt. Gegebenenfalls kann die Grenze zwischen diesen Formen von Leberdegeneration fließend sein. Die Leber hat außerdem, wie bekannt, ein sehr großes Regenerationsvermögen und eine kleinere Menge neugebildetes Leberparenchym kann offenbar im Hinblick auf den Eiweißumsatz eine ausgedehnte Zerstörung der Leber kompensieren (siehe Fall 6 in Tabelle VII). Man fragt sich da, welchen praktischen Nutzen wir von Aminosäurebestimmungen bei Ikterusfällen haben können. Findet man bei Untersuchungen mit der Sörensenschen Methode einen Wert, der über 2,5% des Totalstickstoffes liegt, so spricht dies dafür, daß die Ursache des Ikterus in hepatitischen Veränderungen zu suchen ist und die Gefahr einer akuten Leberatrophie oder einer sekundären Cirrhose vorliegt. Ein normaler Wert dürfte die Diagnose Hepatitis nicht ausschließen, spricht jedoch mehr für einen Ikterus, der auf einem Hindernis in den Gallenwegen beruht.

Die Fälle von akuten Hepatitiden, die ich hier beschrieben habe,



dürften auch im Hinblick auf die Frage der Ätiologie der akuten Leberatrophien und auch im Hinblick auf die Pathogenese des Icterus catarrhalis ein gewisses Interesse haben. Wie bekannt hat besonders Eppinger, unterstützt u. a. von Kiesel und Lindstedt, die Ansicht vertreten, daß der Icterus catarrhalis in der Mehrzahl der Fälle nicht auf einer katarrhalen Verstopfung der Gallengänge, sondern auf leichten hepatitischen Veränderungen beruht. In gewöhnlichen Fällen geht die Schädigung zurück; in seltenen Fällen ist der Ausgang eine akute Leberatrophie; in anderen Fällen kann sich eine subchronische Cirrhose entwickeln. Obgleich diese Frage außerhalb meines Themas liegt, so will ich doch auf ein paar anamnestische Facta von den obigen Fällen hinweisen, die mir diese Auffassung zu stützen scheinen. 4 unter diesen 6 Fällen von Leberatrophie traten zu einer Periode ein, wo wir in Stockholm eine ungewöhnlich große Anhäufung von Icterus catarrhalis-Fällen hatten; bei Fall 4 hatten 3 von den übrigen Familienmitgliedern gleichzeitig oder kurze Zeit vorher am Ikterus gelitten, der in gewöhnlicher Weise vorüberging. Der 5jährige Knabe hatte während der ersten 2 Wochen leichte Symptome, welche ebenfalls auf einen Icterus catarrhalis hindeuten, bis er plötzlich nach 2 Wochen cholämische Symptome bekam.

Diskussion und Zusammenfassung des Untersuchungsresultates.

Wie oben hervorgehoben wurde, hatte diese Untersuchung hauptsächlich den Zweck, die Frage nach der Ursache der pathologischen Aminosäureausscheidung klinisch zu beleuchten. Die älteren Arbeiten, sowohl klinische wie experimentelle, heben als eine festgestellte Tatsache hervor, daß ein ursächlicher Zusammenhang zeischen einer Leberschädigung und einer Vermehrung der Aminosäurefraktion im Urin vorliege. Ob die Vermehrung als ein Ausdruck für eine Herabsetzung der Leberfunktion aufgefaßt werden soll oder ob sie auf einem Zerfall der Leberproteine beruhe, darüber waren die Meinungen etwas geteilt. Gegen diese Auffassung, welche ja die theoretische Grundlage für die klinische Anwendbarkeit der Aminosäurebestimmung als einer spezifischen Funktionsprobe der Leber bildete, hat indessen Fischler in seiner im Jahre 1916 erschienenen Arbeit opponiert und schwerwiegende Beweise für eine andere Auffassung dargelegt. Fischler kritisiert vor allem die Deutung der früheren experimentellen Untersuchungsresultate.

Die bei Phosphorvergiftung auftretende pathologische Aminoacidurie ist nach Fischler ein Ausdruck für einen allgemeinen Eiweißzerfall und nicht für eine spezifische Leberschädigung. Wären die Leberzellen für die normale Umsetzung der vom Darm aus resorbierten



Aminosäuren notwendig, so müßte eine Vermehrung derselben im Urin auftreten, wenn das Blut aus der Vena portae an der Leber vorbei direkt in die Vena cava geleitet wird. Dies konnte Fischler indessen bei Hunden mit Eckscher Fistel nicht konstatieren und zieht hieraus den Schluß, daß die Leber keinen regulierenden Einfluß auf die Größe der Aminosäurefraktion im Urin hat, sondern eine Vergrößerung derselben als eine Folge eines gesteigerten Eiweißzerfalles eintritt. Die Hauptfrage für meine Untersuchung war also folgende: Ist eine Vermehrung der prozentuellen Aminosäurefraktion im Urin ein Ausdruck für eine Schädigung der Leberzellen oder beruht sie auf einem gesteigerten Eiweißzerfall? Das Resultat meiner oben referierten Untersuchungen bei Lungentuberkulose scheint mit Bestimmtheit darauf hinzuweisen, daß die ältere Auffassung die richtige ist. Die nächste Frage ist dann, ob dieser Zusammenhang funktioneller Natur oder die direkte Folge eines vermehrten Zerfalles der Proteine der Leberzellen ist. Eine gesteigerte Gewebseinschmelzung in der Leber oder in anderen Organen müßte zu einer vermehrten endogenen Aminosäurebildung und zu einem vermehrten endogenen Zufluß von Aminosäuren zum Blute führen. Wäre dies die wirkliche Ursache der Aminoacidurie, so müßten wir einen Parallelismus zwischen dem Grade des Proteinzerfalles der Leber und der Menge Aminosäuren im Urin erhalten. Meine Untersuchungen sprechen nicht dafür, daß es sich so verhält. Bei akuter Leberatrophie, wo die Einschmelzung der Leber im Verlaufe von einigen wenigen Tagen vor sich geht, bekommen wir ungefähr die gleichen Werte wie bei den chronischen Fett- und Amyloidlebern, obgleich die endogene Aminosäurebildung im ersteren Falle sicherlich bedeutend größer ist als bei den chronischen Degenerationsformen. Die Verringerung des Harnstoffes, die in Fällen von akuter Leberatrophie u. a. von Eppinger, Münzer und v. Noorden konstatiert wurde, scheint ja ebenfalls darauf hinzuweisen, daß es sich um eine wirkliche Störung der Harnstoffbildung handelt. Das Fehlen der Aminosäurevermehrung trotz Verkleinerung der Leber in einzelnen Fällen von akuter Leberatrophie, wo die Regenerationsprozesse stark waren, sprechen auch dafür, daß eine geringe Menge von normalem, funktionierendem Leberparenchym die Aminoacidurie trotz des Zerfalles von Leberproteinen regeln kann. Diese Verhältnisse können ja nicht als sichere Beweise gelten, scheinen mir aber doch in der Richtung zu sprechen, daß die Voraussetzung für einen normalen Aminosäurewert im Urin das Vorhandensein einer gewissen Minimalmenge von normal funktionierendem Leberparenchym ist; dagegen scheint mir ein normaler Aminosäurewert über den Eiweißzerfall im Körper keine Aufklärung zu geben. Läßt sich nun diese Auffassung mit Fischlers experimentellen Resultaten vereinigen? Zunächst möge darauf hingewiesen werden, daß auch Fischler bei seinen



Experimenten an Hunden mit Eckscher Fistel für die Aminosäurefraktion im Urin Werte erhielt, die nach seiner eigenen Angabe „etwas höher als bei Normaltieren" sind, und daß auch die Werte, die ich bei Lungentuberkulose gefunden habe, auch bei weit fortgeschrittenen Zerstörungen der Leber sich im allgemeinen nicht auf mehr als 4—5% des Total-N belaufen. Diese beiden Umstände zeigen, daß der Organismus offenbar über große kompensatorische Möglichkeiten verfügt, die Eiweißausscheidung unabhängig von den Leberzellen so zu regulieren, daß nur eine geringe Steigerung in der Ausscheidung der intermediären Aminosäuren eintritt. Es scheint mir jedoch unrichtig zu sein, auf Grund dieses Umstandes der Leber jeden regulierenden Einfluß auf die Aminosäureverbrennung abzusprechen. Die geringe Steigerung, die von Fischler bei seinen Experimenten mit Eckscher Fistel beobachtet wurde, im Vergleich mit den Werten, die bei toxischen Leberkrankheiten erhalten wurden, kann einerseits so erklärt werden, daß im letzteren Falle ein weiteres Moment — nämlich der Eiweißzerfall — hinzugekommen ist, der die schon früher angestrengte Leberfunktion noch weiterhin belastet. Eine andere Erklärungsmöglichkeit dieser verschiedenen Resultate ist es, daß man sich denken kann, ein Teil der Leberfunktion in dieser Hinsicht sei innersekretorischer Natur und könne seine Aufgabe auch außerhalb der Leber erfüllen. Bei Eckscher Fistel, bei welcher die Leberzellen in normalem Zustande sind, ist vielleicht durch die Vena hepatica die Möglichkeit des Abflusses eines inneren Sekretes gegeben. Diese Auffassung der pathologischen Aminoacidurie als ein spezifisches Symptom einer bedeutend herabgesetzten oder aufgehobenen Leberfunktion gibt auch die Möglichkeit einer einheitlichen Erklärung für die Steigerung der Aminosäureausscheidung, welche bei schweren Fällen von Diabetes mellitus und vor allem bei Coma diabeticum (Cammidge, Galambos und Tausz) beobachtet wurden. Die Werte, welche man hier erhielt, scheinen höher zu sein als jene, welche bei akuter Leberatrophie gefunden wurden, und doch ist hier keine anatomische Zerstörung der Leber vorhanden. Dagegen gibt es zahlreiche Beobachtungen, welche darauf hindeuten, daß die Funktion der Leberzellen bei Diabetes gravis bedeutend gestört ist.

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der pathologischen Aminoacidurie und den cholämischen Symptomen scheint indessen nicht vorzuliegen. Trotz hoher Aminosäurewerte während langer Zeit bei Lungentuberkulose findet man hier ja niemals cholämische Symptome.

Kann unter solchen Umständen die Aminosäurebestimmung als klinische Funktionsprobe der Leber eine praktische Bedeutung bekommen? Aus meiner hier gegebenen Darstellung geht hervor, daß wir die pathologische Aminoacidurie als ein spezifisches Symptom für



eine Störung der Leberfunktion betrachten müssen. Daß eine gesteigerte exogene oder endogene Zufuhr von Aminosäuren diese Leberinsuffizienz noch mehr hervorhebt, ist wohl wahrscheinlich, aber ohne diese Insuffizienz dürften diese zwei Faktoren keine pathologische Aminosäureausscheidung mit sich führen. Vor dem Ammoniak und dem Harnstoff, die ebenfalls als Funktionsproben der Leber vorgeschlagen wurden, haben die Aminosäuren große Vorzüge. Ihre Menge im Verhältnis zum Totalstickstoff ist unter physiologischen Verhältnissen außerordentlich konstant und unabhängig von der Nahrungszufuhr und der Alkalescenz des Blutes. Die Methodik nach Sörensen ist wohl etwas beschwerlich, aber bei einiger Übung dürfte sie nicht längere Zeit in Anspruch nehmen als zahlreiche andere klinische Laborationsmethoden. Dedichen hat im Zusammenhang mit der Belastungsprobe eine Vereinfachung empfohlen, welche die Probe wohl weniger exakt macht, die er aber für klinischen Gebrauch rekommandiert. Aus meiner Erörterung geht jedoch hervor, daß die Aminoacidurie eine grobe Funktionsprobe der Leber werden muß. Bei einer circumscripten oder leichten Leberschädigung gibt diese Methode keinen positiven Ausschlag. Die Formen von Leberkrankheiten, wo uns die Aminosäurebestimmung eventuell im Zusammenhang mit Belastungsproben einige wichtige Aufschlüsse geben kann, dürften hauptsächlich folgende sein:

1. Bei Fällen von hochgradigem Ikterus deutet eine normale Aminosäureausscheidung auf einen Stagnationsikterus, während der Gegensatz in diesem Falle auf ernste hepatitische Veränderungen hinweist. Die Methode kann also ein Hilfsmittel bei der Frühdiagnose einer Hepatitis oder einer Leberatrophie sein in Fällen, wo die klinischen Symptome auf einen Icterus catarrhalis hindeuten.

2. Bei Lungentuberkulose gibt eine Aminosäurebestimmung im allgemeinen bessere Aufschlüsse über den Zustand der Leber, als uns die Palpations- und Perkussionsmethoden geben können.

3. Bei Cirrhosis hepatis tritt die Hyperaminoacidurie erst im Schlußstadium ein, wenn die übrigen klinischen Symptome auf eine Leberschrumpfung hindeuten.

Literatur.

Abderhalden, E., Zeitschr. f. physiol. Chem. **87**, 382. 1912; Ibid. **44**. 1905. — Abderhalden und Berghell, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 9 und 464. — Abderhalden, Gigon und London, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 113. — Abderhalden und Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 339. — Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, S. 334; **16**, 453. — Cammidge, Lancet 2, 1319. 1913. — Dedichen, Norske Magazin for Laegevidenskaben 1917. — Embden und Reese, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 411. 1905; Ibid. **17**. 1906. — Eppinger, H., Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten.



Kraus und Brugsch. Bd. VI. — Ewing and Wolf, Amer. journ. of obstetr. a. dis of wom. a. childr. 1907; zit. nach von Slyke. — Falk und Saxl, Zeitschr. f. klin. Med. **73**. 1911. — Fischler, F., Physiologie und Pathologie der Leber. Berlin 1916. — Fiske and Summer, Journ. of Biolog. Chem. **18**, 285. 1914. — Folin and Denis, Journ. of Biolog. Chem. **9**, 246. 1912. — Forsner, G., Zeitschrift f. physiol. Chem. **47**, 15. — Frerich, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1845, S. 324. — Frey, W., Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 383. — Frey, W., und Gigon, Biochem. Zeitschr. **22**. 1909. — Galambos und Tausz, Zeitschr. f. klin. Med. **77**, 14. — Glässner, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. **4**, 336. — Grund, G., Zeitschr. f. Biolog. **54**, 173. 1910. — Henriques, V., Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**. — Hildebrandt, Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 12 und 50. — Hildebrandt, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 14. — Ignatowsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**. — Jaksch, Zeitschr. f. klin. Med. **47** und **50**. — Joshida, Biochem. Zeitschr. **23**. 1910. — Kinberg, G., Hygiea 1919, S. 689. — Krehl und Schultess, Arch. f. klin. Med. **58**, 325. — Klemperer, Zeitschr. f. klin. Med. **16**. 1889. — von Leersner, Biochem. Zeitschr. **11**, S. 121. — Lindstedt, Nord. Arch. **51**. 1919. — Lipstein und Fessner, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 27. — Marshall and Rowntree, Journ. of experim. med. **22**, 333. 1915. — Mashuda, Zeitschr. f. klin. Med. 1911. — Mitulescu, J., Berl. klin. Wochenschr. 1902. — Müller, Fr., Cit. nach Frey. — Münzer, Prag. med. Wochenschr. 1892, Nr. 34 und 35. — Münzer, Med. Klinik **9**, 586. 1913. — Nencki und Pavlov, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **38**, 215. 1897. — Pflüger, E., Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **96**, S. 378. — Plesch, Zeitschr. experim. Pathol. u. Ther. **3**, 446. — Samuely, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**, 376. — Signorelli, E., Biochem. Zeitschr. **47**, 482. — Soerensen, S., Biochem. Zeitschr. **7**, 44. 1908. — Soerensen und V. Henriques, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63** und **64**. — Sotta, Beitr. z. Chem. Physiol. u. Patholog. **6**, 358. 1905. — von Slyke, Arch. ofinter. Med. **19**, 58. — v. Slyke and Meyer, Journ. of Biolog. Chem. **12**, 399. 1912. — v. Slyke and White, Journ. of Biolog. Chem. **2**, 209. 1911. — v. Slyke, Journ. of Biolog. Chem. **9**, 85. 1911; Ibid. **12**, 75. 1912. — Schittenhelm, Zeitschr. f. exeprim. Pathol. u. Ther. **2**, 542. — Schröder, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **15**, 364; **19**, 373. — Stadelmann, Cit nach Frey.

(Aus der II. Med. Klinik der Charité [Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Kraus].)

Die Gestaltung der Stromkurve des Jugularvenenpulses durch Arbeit und Füllung des Herzens unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

Von

Prof. Dr. **Reinhard Ohm.**

Mit 25 Kurven, 15 Röntgenbildern und 2 Zeichnungen im Text.

(Eingegangen am 2. Januar 1922.)

Dem rechten Herzen fällt bekanntlich die Aufgabe zu, das verbrauchte venöse Blut aufzunehmen und durch den Lungenkreislauf dem linken Herzen zuzuführen.

Über die Art und Weise, wie sich das rechte Herz mit Blut füllt, haben wir bestimmte Kenntnisse und Vorstellungen.

Der Venenblutstrom wird in seinem dem Thorax benachbarten Endgebiet vorwiegend durch die Atmungs- und Herztätigkeit gefördert.

Bekannt ist der reichliche Abstrom von Venenblut nach dem Thorax aus den benachbarten Venen während der Inspiration infolge Ansaugung durch thorakale Drucksenkung.

Man muß bei der Füllung des rechten Herzens unterscheiden zwischen der Vorkammer- und der Kammerfüllung.

Was die Füllung der rechten Vorkammer betrifft, so muß schon durch den Vorgang der Erschlaffung der Atriummuskulatur infolge der sich daraus ergebenden Druckdifferenz zwischen Vorhof und Hohladern Blut in ihn abfließen können. Der eigentliche Füllungsvorgang wird jedoch durch eine Aspirationswirkung der Kammern, insbesondere der linken Kammer, bewirkt. Sie spielt sich in der Weise ab, daß durch die systolische Austreibung eines bestimmten Blutquantums aus dem Thoraxraum eine thorakale Drucksenkung entsteht, was eine Ansaugung von Blut aus den extrathorakalen Venen — also auch der Jugularis — in den zur Zeit der Kammersystole erschlafften rechten Vorhof zur Folge hat. Die thorakale indirekte Aspiration kombiniert sich mit einer direkten dadurch, daß infolge der systolischen Herabziehung des Atrioventrikularseptums gegen die Herzspitze und durch die damit verbundene Erweiterung der Vorhöfe eine Saugwirkung auf den Inhalt



der Jugularis ausgeübt wird. Ich verweise u. a. auf die Darstellung von Rollet im ersten Teil des Handbuchs der Physiologie von L. Hermann (Leipzig 1880, Verl. Vogel): „Physiologie der Blutbewegung; 1. Kap. Das Herz und seine Mechanik; IV. Die Wirkungsweise der Herzpumpe."

Um die vom Herzen ausgewirkten Strömungen in den dem Thorax nächstgelegenen Venen beurteilen zu können, muß bei ausgeschalteter Atmung untersucht werden. In den nachfolgenden Ausführungen ist stets nur von Untersuchungen in respiratorischem Stillstande die Rede.

Weniger klar lagen bislang die Verhältnisse bei der Füllung der rechten Kammer. Man bediente sich hierfür schlechtweg des Ausdrucks „diastolische Kammerfüllung". Vielfach wurde dabei die Pause mit der eigentlichen Diastole verquickt. Eine scharfe Trennung war ja auch nicht möglich, weil das Ende der Diastole im eigentlichen Wortsinn bzw. der Beginn der Pause, nicht genau bekannt war.

Dieser Moment läßt sich aber jetzt durch das Phonogramm bzw. das Kardiophonogramm sehr genau fixieren. Ich habe darüber in der Berliner Medizinischen Gesellschaft am 11. V. 1921 kurz berichtet. (Vgl. auch meine Arbeit „Der sog. dritte Herzton und seine Beziehungen zur diastolischen Kammerfüllung. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 23, S. 600.)

Die Füllung der rechten Kammer vollzieht sich in Wirklichkeit folgendermaßen.

Das durch die systolische Saugwirkung der Kammern, insbesondere der linken, in den rechten Vorhof aspirierte venöse Blut ist mit einer der Saugkraft proportionalen Beschleunigung ausgestattet. Vermöge dieser Beschleunigung ist das Vorkammerblut bestrebt, kammerwärts weiter zu strömen, wird aber durch die noch bestehende Kammerkontraktion daran gehindert. Der Einstrom in die Kammer wird erst erfolgen können, sobald die fortschreitende Kammererschlaffung das Blut in sie unter Sprengung des Trikuspidalklappenschlusses eindringen läßt. Jetzt muß das mit Beschleunigung ausgerüstete Blut fallartig in die Kammer einströmen, weil alle Widerstände fortfallen: denn die Erschlaffung ist ein Lebensvorgang der Kammermuskulatur. Sie schafft dem einströmenden Blute freie Bahn. Das fallartige Einströmen in die rechte Kammer muß dabei in einem proportionalen Verhältnis erfolgen zu dem Grade der dem Vorkammerblut erteilten Beschleunigung. Der diastolische Einstrom muß dem Erschlaffungsvorgang folgen, vorausgesetzt, daß die rechte Kammer selbst dem eindringenden Blute keinen abnormen Widerstand entgegensetzt bzw. infolge abnormer Nachgiebigkeit der Kammerwand das Blut über das Ende der Erschlaffungszeit weiterströmen läßt.



War der Abstrom des Vorkammerblutes in die Kammer während des Vorgangs der Erschlaffung leicht ohne Widerstand und infolge der Beschleunigung fallartig erfolgt, so ändert sich die Strömung, sobald die Erschlaffung ihr Ende erreicht hat. Jetzt findet das eindringende Blut plötzlich Widerstand an der Kammerwand; es hat diese nunmehr passiv zu dehnen und sich selbst den Weg zu bahnen, der ihm während des Erschlaffungsvorgangs durch diesen bereitet wurde. Das bedeutet eine Arbeitsleistung und führt zur Verlangsamung des Stroms. Die Kammerwand aber erleidet in dem Moment, in dem das Blut gegen sie plötzlich andrängt, einen Schock, und es entsteht die Bewegungserscheinung, für die ich die Bezeichnung „diastolischer Ruck" vorgeschlagen habe.

Der von Einthoven beschriebene dritte Ton (Litt, Ein dritter Herzton. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **120**, 31), dürfte wohl nichts anderes zum Ausdruck bringen als die von mir beschriebene Schockwirkung auf die Kammerwand am Ende der Erschlaffung.

R. Hess (Zürich) erwähnt die Bewegungserscheinung ebenfalls und bezeichnet sie als Diskontinuität der Kurve; er hält es für möglich, daß sie das Ende der vollkommenen Erschlaffung anzeigt. (Litt, Die graphische Aufzeichnung der Herztöne nach neuer Methode. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **180**. 1920.)

Ich habe nun mit Hilfe der Venenpuls- und Herztonregistrierung zeigen können (vgl. meine oben zitierte Arbeit in der Berl. klin. Wochenschrift), daß der betreffende Bewegungsvorgang tatsächlich das Ende der Diastole markiert und diese gegen die Herzpause absetzt.

Während der eigentlichen Herzpause kann das Blut nur träge fließen. Der Rest aus der Vorkammer wird dann durch die Vorhofkontraktion in die Kammer befördert. Die Muskulatur der Vorkammer ist anatomisch so gebaut, daß die Blutbeförderung bei der Atriumkontraktion nur nach der Kammer zu erfolgen kann. Gegen die Hohladermündung dagegen wird der Vorhof durch eine dicke Ringmuskelschicht abgeschlossen.

Da der diastolische Abstrom in die rechte Kammer proportional der Beschleunigung sein muß, die dem in die rechte Vorkammer aspirierten Blute erteilt wurde, so ist die Länge des diastolischen Abfalls in der Kurve im wesentlichen ein Maßstab für den Grad der Beschleunigung. Der Grad der Beschleunigung des Blutstroms aber hängt hauptsächlich von der Funktion der linken Kammer ab; letztere kann daher an dem Verhalten der Ausdehnung des diastolischen Abfalls beurteilt werden. Voraussetzung hierfür ist, daß der diastolische Abstrom in die rechte Kammer selbst ohne Schwierigkeiten vor sich geht, daß also die rechte Kammer gut arbeitet. So würde z. B. ein erheblich verlängerter Abfall in der Diastole nicht nur eine gesteigerte Funktion der linken

Kammer bedeuten, sondern gleichzeitig eine gute Funktion der rechten Kammer in sich schließen. Umgekehrt kann jedoch die Verkürzung des Abfalls in der Diastole nur dann sicher auf eine herabgesetzte Funktion der linken Kammer bezogen werden, wenn eine Stauung oder sonst ein Hindernis der rechten Kammer auszuschließen ist. Da nun klinisch eine mangelhafte Funktion der linken Kammer sich oft mit einer Funktionsuntüchtigkeit der rechten Kammer verbindet, so kommt der verkürzte Abfall für beide Kammern diagnostisch in Betracht. Das wird später genauer zu besprechen sein. Nun gewährt differentialdiagnostisch für die Beurteilung, ob mehr die linke oder mehr die rechte Kammer geschädigt ist, eine andere Erscheinung in der Venenpulskurve einen Anhalt; das ist der dem diastolischen Abfall vorangehende Anstieg. Dieser Anstieg ist der Ausdruck einer Stromhemmung, die den Inhalt der Jugularis zur Anstauung bringt. Man beobachtet an diesem dem diastolischen Abfall vorangehenden Anstieg ebenfalls eine verschiedene Ausdehnung. Zwischen einem kleinen und einem großen Anstieg kommen alle Übergänge vor. Die Ätiologie dieses stromhemmenden, die Jugularis anstauenden Moments ist bisher noch strittig gewesen.

Zur Klärung der Frage, wie das den diastolischen Anstieg erzeugende stromhemmende Moment entsteht, ist es zweckmäßig, den Stromverlauf in der Jugularvene an einem Schema sich klar zu machen.

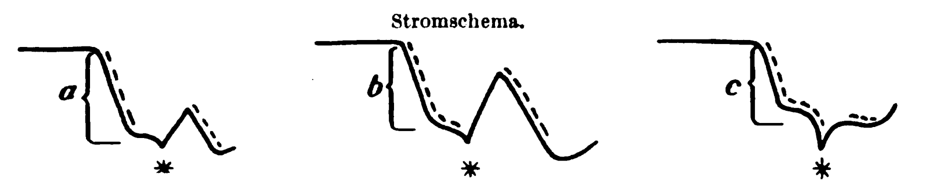


Abb. *a*, *b* und *c*. Strombeschleunigung durch die linke Kammer.
a normale
b verstärkte
c verminderte
} Strombeschleunigung.

In den Abb. *a*, *b* und *c* entsprechen die mit Punkten markierten Abfälle dem venösen Abstrom aus der Jugularis. In der ersten tiefen Senkung ist die systolische Entleerung der Jugularis in die rechte Vorkammer infolge der Ansaugung ihres Inhalts durch die linke Kammer dargestellt. Am Ende der Systole verringert sich die Saugwirkung der Kammer; der rechte Vorhof wird voll; der Abstrom aus der Jugularis wird erschwert, was sich in einer Verbiegung unten an der Senkungslinie ausdrückt. Bevor nun der Strom kammerwärts weiter geht, was in den schematischen Abbildungen in dem zweiten mit Punkten markierten Abfall dargestellt ist, wird er angehalten. An den mit den Sternen bezeichneten Stellen, die den Beginn der Diastole markieren, setzt plötzlich eine Stromhemmung ein. Diese Hemmung des Stroms führt



zu einer Rückstauung und kennzeichnet sich in dem die beiden Abfälle unterbrechenden Anstieg.

Es leuchtet ein, daß die Größe der Rückstauung und somit auch die Größe des Anstiegs von zwei Komponenten abhängt. Die eine Komponente ist die Beschleunigung des Abstroms, deren Intensität die Größe der Rückstauung beeinflussen muß. Diese Komponente entspricht sicher im wesentlichen der Funktion der linken Kammer. Erteilt die linke Kammer in Abb. *a* mit ihrer Saugwirkung dem venösen Abstrom eine mittlere normale Beschleunigung, so wird auch die Rückstauung mittelmäßig und daher der Anstieg mittelhoch sein. Ist die Beschleunigung bei *b* verstärkt, so wird die Rückstauung stärker, der Anstieg höher sein, und bei *c* mit herabgesetzter Beschleunigung wird das Umgekehrte eintreten.

Die zweite Komponente, die auf die Größe der diastolischen Rückstauung einwirken muß, ist die Kraft des stromhemmenden Moments. Steht nun diese Kraft ebenfalls in einer Beziehung zur Funktion der linken Kammer, ähnlich der Strombeschleunigung, so daß der gesamte diastolische Anstieg als Funktion der linken Kammer zu bewerten wäre, oder ist diese Komponente anderswo zu suchen?

Um das zu klären, muß kurz auf die Herkunft des diastolischen stromhemmenden Moments eingegangen werden.

Es muß daran festgehalten werden, daß dieses Moment diastolisch ist. Nicht das Ende der arteriellen Austreibung kann das oft sehr stark und plötzlich wirkende hemmende Moment des venösen Abstroms sein. Denn die arterielle Austreibung läßt immer schon am Ende der Systole nach und führt im Verein mit der Anfüllung des rechten Vorhofs zu der bereits erwähnten Buckelung am Ende der Senkungslinie des systolischen Venenkollapses. Diese Erscheinung fehlt in keiner Kurve. Daß diese Buckelung oft als ein steiler Anstieg auftritt und dann manchmal scheinbar in den eigentlichen diastolischen Anstieg übergeht, wird von manchen Untersuchern dahin ausgelegt, als begänne der diastolische Anstieg oft schon am Ende der Systole. Das ist jedoch ein Trugschluß. Anstauungen im Venenpuls der Jugularis, die sich unmittelbar folgen, konfluieren manchmal miteinander, obschon ihnen ursächlich verschiedene Momente zugrunde liegen. Es sei nur an den Anstieg der Vorhofschwankung erinnert, der oft die geradlinige Fortsetzung des der Vorhofanstauung vorangehenden Anstiegs ist. Es wäre trügerisch, wollte man deshalb den Fußpunkt der Vorhofanstauung früher annehmen, als er wirklich liegt. Dasselbe gilt von dem Anstieg in der Diastole. In meiner Arbeit: Zur funktionellen Venenpulsdiagnostik (Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 20, H. 1. 1919) konnte ich zeigen, daß der scheinbare systolische Beginn des diastolischen Anstiegs nur auf Konfluxion desselben mit der vorangehenden Schwankung am Ende



der Systole beruht. Der rein diastolische Beginn der diastolischen Schwankung hebt sich in der größten Mehrzahl der Kurven scharf ab. In den unschärferen Kurven läßt sich bei genauer Betrachtung der Fußpunkt des diastolischen Anstiegs meist unschwer als diastolisch erkennen. Es können also nur Vorgänge, die sich im Beginn der Diastole bei der Herzrevolution abspielen, ätiologisch für das den venösen Abstrom hemmende Moment in Betracht kommen.

Sobald der systolische Halt der Kammer gegen das unter hohen Druck gesetzte Aortenblut mit Einsetzen der Diastole nachläßt, findet das Blut einen Ausweg und drängt rückstauend gegen das erschlaffende Herz und die Aortenklappen an, wobei letztere stark angespannt werden. Dieses Zurückstauen des arteriellen Blutes bedeutet keine Stromumkehr; denn das verhindern die Semilunarklappen. Aber die arterielle Strömung, am Ende der Systole bereits verlangsamt, läßt mit beendeter Austreibung plötzlich stark nach, was an sich schon eine relative thorakale Druckzunahme bedeutet gegenüber der rapiden thorakalen Drucksenkung während der vorangegangenen Austreibung. Diese diastolische thorakale Druckzunahme wird noch dadurch gesteigert, daß die Blutsäule in der Aorta wenigstens in ihren nächstgelegenen Teilen herzwärts abweicht. Das verursacht auf thorakalem, also indirektem Wege eine Stromhemmung im venösen Abfluß; die Jugularis staut an. Diese indirekt anstauende Wirkung kombiniert sich mit einer direkten dadurch, daß das systolisch nach der Herzspitze gezogene Atrioventrikularseptum diastolisch wieder zurückweicht. Das führt zur Verkleinerung des systolisch erweiterten Vorkammerlumens, was eine Anstauung der Jugularis bewirken muß.

Wir haben also im Beginn der Diastole dieselbe Kombinierung von Wirkungen — allerdings im entgegengesetzten Sinne —, wie bei der Kammersystole. Bei der Systole war es eine Saugwirkung, bei der Diastole ist es eine Druckwirkung auf den Inhalt der Jugularis. [Es soll hier ausdrücklich betont werden, daß bereits von anderen Untersuchern die Herkunft der diastolischen Schwankung auf die Verschiebung der Herzbasis zurückgeführt worden ist (D. Gerhardt, Wenkebach, Edens u. a.). Mir haben spezielle Beobachtungen und vergleichende Untersuchungen der letzten Zeit gezeigt, daß der Verschiebung der Kammerbasis ein wesentlicher Anteil an dem Zustandekommen des diastolischen Anstiegs zukommt. Aus der weiteren Darstellung dürfte das beweisend hervorgehen und damit die Herkunft des diastolischen Anstiegs nunmehr klar gestellt sein.]

Spielen sich die Vorgänge im Beginn der Diastole in der geschilderten Weise ab, so ist ohne weiteres klar, daß sie viel stärker wirksam sein müssen, wenn die Bedingungen hierfür besonders geeignet sind. Das ist der Fall bei einer gut funktionierenden Aortenklappeninsuffizienz. Bei diesem Klappenfehler wird systolisch ein abnorm großes Blut-



quantum in das vorher ausgiebig geleerte Arteriensystem ausgeworfen, und diastolisch staut ein abnorm großes Blutquantum zurück, und zwar regurgitiert dasselbe teilweise wirklich in die linke Kammer. Es steht also einem verstärkten systolischen Abstrom eine verstärkte diastolische Rückstauung bzw. ein Rückstrom gegenüber. Das verursacht einerseits eine verstärkte Abstrombeschleunigung des venösen Blutes, dann aber hemmt es diesen Abstrom in verstärktem Grade. Aber auch die direkte Saug- und Druckwirkung auf den Jugularisinhalt durch die Verschiebung der Herzbasis gegen die Spitze und zurück müssen bei der gut funktionierenden Aortenklappeninsuffizienz verstärkt zur Geltung kommen. Die systolische Herabziehung des Septums erfolgt rapider und mit größerer Kraft. Das Septum macht infolge der aktiven Dilatation der linken Kammer einen größeren Weg durch, den es diastolisch wieder zurücklegen muß. Das Herz arbeitet also mit größerer Exkursionsbreite.

Ich bringe als Beispiel die Kurve eines Mannes mit kompensierter Aortenklappeninsuffizienz, der 1917 in der hiesigen Klinik lag. Objektiv war neben einem gießenden diastolischen Aortengeräusch auch ein systolisches Mitralgeräusch vorhanden. Die Herzkonfiguration und Größe gibt die beigegebene Silhouette (Abb. I) wieder. Der Blutdruck lag im Maximum bei 110, im Minimum bei 35 mm Hg nach R.R. Der Mann starb später in der Klinik an rezidivierender Endocarditis lenta. Vom Sektionsbefund sei nur hervorgehoben, daß eine Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienz bestand bei einer sehr starken Hypertrophie und Dilatation beider Kammern, besonders der linken.

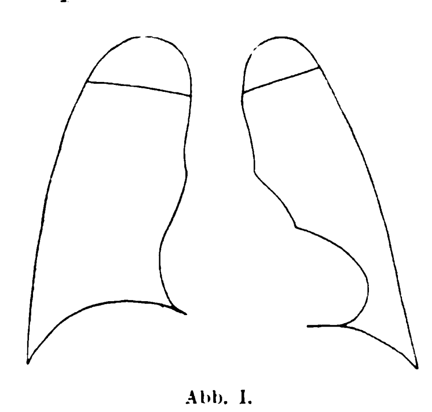
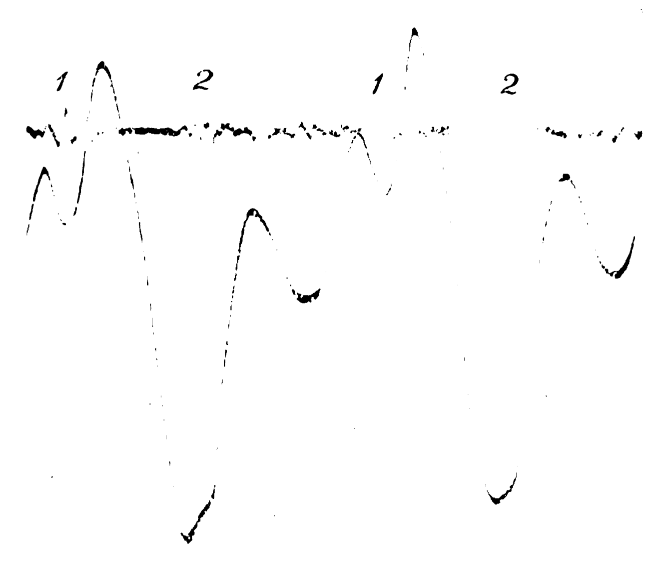


Abb. I.

Die Stromkurve der Jugularis (Kurve 1) zeigt nun einen riesigen diastolischen Anstieg als Ausdruck der enormen diastolischen Anstauung des Inhalts der Vene. (Daß der Abfall in der Diastole nicht vertieft ist, was als Ausdruck des beschleunigten Gefälles von der Vorkammer zur Kammer zu erwarten wäre, sondern klein erscheint, liegt daran, daß der Abfluß in die gleichzeitig gestaute rechte Kammer erschwert ist, was auch der Sektionsbefund bestätigt. Auf diese Verhältnisse wird später näher einzugehen sein.) Hier kam es darauf an, die enorme diastolische Anstauung der Jugularis bei einer funktionell gut wirkenden Aortenklappeninsuffizienz, d. h. bei großer Aktionsbreite des Herzens zu demonstrieren. Es muß aber betont werden, daß die gute Funktion dieses Klappenfehlers Voraussetzung für diese Erscheinung ist, d. h. es darf keine Aortenstenose



gleichzeitig vorliegen, das Vitium darf nicht dekompensiert sein, und es darf kein Krampf die Wirkung abschwächen. Von dem letzteren Zustand wird noch besonders die Rede sein.



Kurve 1.

Führte bei der gut funktionierenden Aortenklappeninsuffizienz die auf den Inhalt der Jugularis verstärkt wirkende systolische Saug- und diastolische Druckkraft, und zwar sowohl die indirekte thorakale als auch die direkte zu der großen diastolischen Anstauung in der Jugularstromkurve, so muß diese Wirkung unter den gegenteiligen Bedingungen stark abgeschwächt werden. Je träger also die linke Kammer austreibt, mit je geringerer Kraft sie sich zusammenzieht, je schwächer sie also ist, um so geringer wird nicht nur die Geschwindigkeit der arteriellen Strömung und damit die diastolische Rückstauung, sondern die träge Zusammenziehung führt auch zu einer mangelhaften Herabziehung der Herzbasis gegen die Spitze und damit zu einer ungenügenden Erweiterung des Vorhoflumens. Also auch die direkte Saugwirkung auf den Jugularisinhalt wird schlechter. Aus demselben Grunde kann die direkte Druckwirkung auf den Inhalt der Jugularis durch das mangelhafte Zurücktreten des Atrioventrikularseptums auch nur ungenügend zur Geltung kommen. Der diastolische Anstieg in der Stromkurve der Jugularis wird daher infolge der geringen stromhemmenden Kraft klein ausfallen müssen.

Ich bringe als Beispiel den Fall einer Hypertonie mit starker Hypertrophie und Dilatation der linken Kammer und einem Blutdruck von 250 mm Hg im Maximum und 170 im Minimum nach R.R. Die Herzgröße



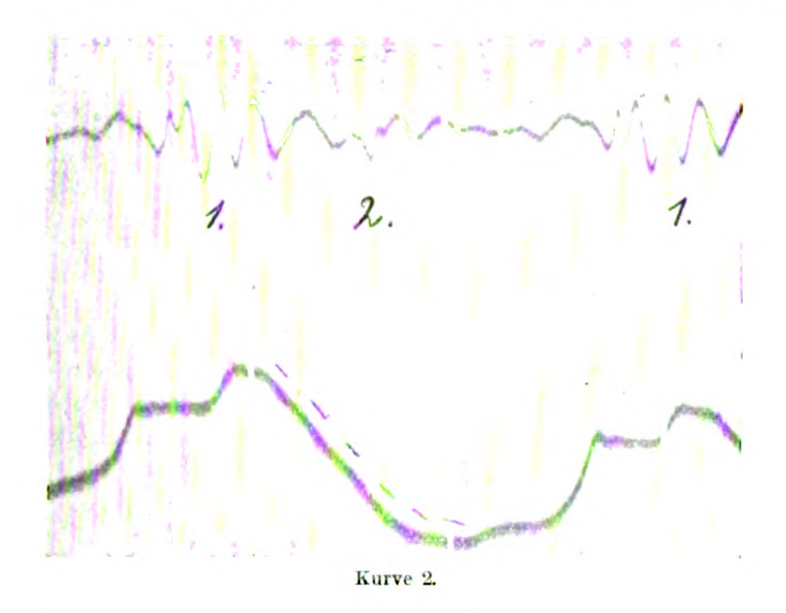
gibt die beigegebene Röntgenaufnahme (Abb. II) wieder. Das systolisch ausgeworfene Blutquantum kann nur mit herabgesetzter Geschwindigkeit gegen den erhöhten Druck anströmen. Der Wechsel im thorakalen

Abb. II.

Druck wird durch die erschwerte Strömung gering. Da die linke Kammer dauernd gegen den hohen Widerstand anarbeitet, erlahmt sie bald; es kommt zu einer Stauungsdilatation. Die Verschiebung der Herzbasis wird infolgedessen geringer als normal und damit auch die direkte



systolische Saug- und Druckwirkung auf den Inhalt der Jugularis. Aus all dem resultiert ein kleiner diastolischer Anstieg in der Jugularstromkurve und ein kleiner diastolischer Abfall. Das ist in der Kurve (Kurve 2) deutlich erkennbar. [Die rechte Kammer verhielt sich in diesem Fall hinsichtlich ihrer Größe annähernd normal (Durchleuchtung im 2. schrägen Durchmesser), so daß man auch den kleinen diastolischen Abfall nur auf die mangelhafte Funktion der linken Kammer beziehen kann.] In der Kurve fällt ferner auf, daß die systolische Entleerung der Jugularis über das Ende der Systole hinausgeht. Das Herz verharrt, nachdem die Diastole bereits eingesetzt hat, in einem Krampfzustand. Ich habe dieselbe Erscheinung bei anderen Fällen von Hypertonie, aber auch bei anderen Zuständen beobachtet.



Kurve 2.

Ein kleiner diastolischer Anstieg und Abfall werden nun stets im Venenpuls verzeichnet, wenn die linke Kammer schwach und leistungsunfähig ist; jedoch müssen bezüglich des Abfalls auch die Verhältnisse der rechten Kammer in Betracht gezogen werden. Ich verweise auf die diesbezügliche frühere Bemerkung. .

Ich habe bei den verschiedenartigsten Zuständen von Schwäche und Stauung der linken Kammer in der Stromkurve der Jugularis stets den kleinen diastolischen Anstieg und Abfall gefunden und werde später Beispiele aus meiner Sammlung bringen.

Die bisher erörterten Verhältnisse lassen es so gut wie sicher erscheinen, daß die größere oder geringere Ausdehnung des diastolischen Anstiegs in der Stromkurve der Jugularis nur von der Funktion der linken Kammer abhängt.



Wir sahen bei der Besprechung des Stromschemas, daß die eine Komponente, die sich an der Bildung des diastolischen Anstiegs beteiligt, die Beschleunigung des Blutabstroms aus der Jugularis und die daraus resultierende größere oder geringere Rückstauung des venösen Blutes beim Auftreffen auf das stromhemmende Moment ist, daß diese Komponente also sicher der Funktion der linken Kammer entspricht, die ja die größere oder geringere Beschleunigung des Venenblutstroms erzeugt.

Wir sehen jetzt, daß auch die andere Komponente, die den diastolischen Anstieg beeinflußt, nämlich die Kraft des stromhemmenden Moments, ebenfalls eine Funktion im wesentlichen der linken Kammer darstellt. Als Paradigma hierfür wurde für die verstärkte Kraft der Stromhemmung die funktionell gut arbeitende Aortenklappeninsuffizienz angeführt, für die verminderte Kraft der Stromhemmung die funktionsuntüchtige linke Kammer bei einem Fall von Hypertonie. Die Komponente der stromhemmenden Kraft und die Komponente der Abstrombeschleunigung des venösen Blutes hängen also voneinander ab und miteinander zusammen. Sie sind beide von der Kammerfunktion abhängig. Die gesamte Ausdehnung des diastolischen Anstiegs ist also im wesentlichen eine Funktion der linken Kammer. *Es muß aber betont werden, daß die Höhe des diastolischen Anstiegs und Abfalls — soweit sich letzterer auf die Funktion der linken Kammer bezieht — wie überhaupt die Gestaltung der venösen Stromkurve durch die direkten Saug- und Druckwirkungen des Herzens (Grad der Verschiebung der Kammerbasis) sich allein erklärt, und daß die thorakalen Wirkungen sich den direkten Hauptwirkungen zugesellen.*

Es können nun abgesehen von organischen Herzveränderungen auch bei organisch herzgesunden Menschen gewisse Vorgänge am Herzmuskel eintreten, die in plötzlich einsetzenden, vorübergehenden Krampfzuständen bestehen. Ich bin durch bestimmte Erscheinungen in der Stromkurve der Jugularis darauf aufmerksam geworden. Es handelt sich um folgendes. Ich fand in der Venenpulskurve von einem wiederholt in unserer Klinik behandelten hochgradigen Vagotoniker bei sonst normalem Stromverlauf ein vollständiges Fehlen des diastolischen Anstiegs und statt dessen ein lang anhaltendes flaches Plateau, das erst auffallend spät abfiel. Der Stromverlauf bei diesem Fall ist in Kurve 11 dargestellt.

Das horizontale Plateau besagt, daß die Kammerbasis im Beginn der Diastole nicht zurückweicht und darum den Vorhof- und Veneninhalt nicht anstauen macht. Offenbar hat sich ein Krampf der Kammer-

muskulatur eingestellt, der den Einstrom des venösen Blutes in die rechte Kammer verspätet eintreten läßt. Für einen Krampf spricht auch die starke Verbiegung der systolischen Senkungslinie. Die Kammern ziehen sich nicht in der gewöhnlichen Weise zusammen, sondern sie krampfen sich zusammen, was zu einer Verlangsamung der Aspirationswirkung führt und so zu einer Erschwerung der systolischen Entleerung der Jugularis. Der auch im Beginn der Diastole anhaltende Krampfzustand unterhält auch den arteriellen Abstrom länger wie normal. Dieser hält dementsprechend dem venösen Abstrom das Gleichgewicht, so daß ein Anschwellen der Jugularis auch nicht durch den Zufluß aus der Peripherie zustande kommt. Als der Mann genauer nach seinen Herzbeschwerden gefragt wurde, gab er spontan an, oft besonders in Rückenlage plötzlich eintretende krampfartige Empfindungen in der Herzgegend zu haben, wobei ihm schwindlig wird, und daß er einen derartigen Krampf während der Registrierung gehabt habe. Dieselbe Erscheinung fand ich bei einem anderen schwächlichen, sehr nervösen Patienten, der von mir ambulant untersucht wurde. Die Kurve dieses Mannes ist in Nr 12 abgebildet. In dieser Kurve tritt dieselbe Erscheinung zutage; jedoch ist der diastolische Anstieg zwar klein, aber scharf und deutlich vorhanden. Die Kurve fällt dann kurz ab, d. h. der Einstrom in die Kammer beginnt; dann aber stellt sich sofort ein Krampf her, und es vergeht eine gewisse Zeit, bis der Einstrom in die Kammer sich fortsetzt. Das dürfte für das Vorhandensein eines Krampfzustandes beweisend sein. Wenn aber ein solcher Krampf im Beginn der Diastole einsetzt, die diastolische Anstauung in der Venenpulskurve verhindert und den Einstrom in die Kammer verzögert, so beweist das die direkte Abhängigkeit dieser Vorgänge, und zwar insbesondere des diastolischen Anstiegs in der Venenkurve von der Herzbewegung selbst. Denn sonst könnten bei dem infolge des Tonus momentweisen Stillstand der Kammertätigkeit die Bewegungsvorgänge im Venenpuls nicht fehlen. Ich besitze von einem dritten Patienten Kurven, die das Einsetzen des Krampfs während des Bluteinstroms in die rechte Kammer zeigen. Der diastolische Abfall zeigt plötzlich eine deutliche Buckelbildung und hört dann auf. Dieser Patient leidet an ausgesprochenen vorübergehenden krampfartigen Empfindungen in der Herzgegend. Während der betreffenden Venenpulsaufnahme hatte sich eine solche Krampfempfindung eingestellt, was der Mann später spontan angab. Bei einer anderen Venenpulsaufnahme, die normal ausfiel, fehlte eine derartige Krampfempfindung. Der Patient, der noch auf unserer Abteilung liegt, ist ein ausgesprochener Sympathiekotoniker und deshalb in der Klinik. Die betreffenden Kurven sind in 13a und 13b abgebildet. Ich habe noch weitere Fälle von derartigen Zu-



ständen beobachtet und besitze in meiner Sammlung noch eine Reihe einschlägiger Kurven, die auch organisch Herzkranke betreffen, insbesondere Kranke mit Hypertonie und Aortenklappeninsuffizienz.

Die früh einsetzenden Verbiegungen im systolischen Venenkollaps weisen zweifellos auch auf Krampfzustände hin. Diese Erscheinung tritt in der Stromkurve des Jugularvenenpulses in Fällen von hochgradiger Hypertonie nicht selten auf.

Mit den geschilderten Krampferscheinungen, die einen Kontraktionszustand darstellen, hat der sog. Tonus des Herzens nichts zu tun, unter dem man bekanntlich die größere oder geringere Festigkeit des Herzmuskels verstehen will. An Stelle des Tonusbegriffs kann auch nicht ohne weiteres der der Elastizität treten. Es genügen für das Verständnis der Art und Weise, wie sich das Herz füllt, die Eigenschaft der Dehnbarkeit seiner Wand und seine Formfestigkeit.

Das normale Herz eines Erwachsenen, dessen Muskulatur erstarkt ist, setzt bei einem gewissen Grad der Füllung der zu starken Dehnung der Herzwand einen Widerstand entgegen. Das normale Herz hat deshalb eine mittlere Exkursionsbreite. Solche Herzen, die sich bei der Füllung stärker als gewöhnlich ausdehnen und bei der Austreibung entsprechend wieder zusammenziehen, haben eine große Exkursionsbreite. Eine derartige Aktion weisen die kindlichen Herzen und die kleinen asthenischen Herzen schwächlicher Erwachsener auf. Beim Kinde gilt das als physiologisch. Beim schwächlichen Erwachsenen jedoch ist das kein normales Verhalten.

Die gesteigerte Exkursionsbreite dieser Herzen führt zu einer sehr ausgiebigen Entleerung der thoraxnahen Venen, also auch der Jugularis. Wir erwarten daher eine Form der Stromkurve, ähnlich wie sie bei der ebenfalls mit gesteigerter Exkursionsbreite einhergehenden gut kompensierten Aortenklappeninsuffizienz auftritt, also verstärkten diastolischen Anstieg und, falls die rechte Kammer gut arbeitet, verlängerten diastolischen Abfall.

Bei den kleinen asthenischen Herzen beobachtet man nun im Röntgenbilde nicht nur eine große Exkursionsbreite, wobei das Herz während des diastolischen Erschlaffungszustandes meist eine erhebliche Gestaltsdeformation aufweist, sondern man sieht auch eine eigentümliche Art der systolischen Zusammenziehung; die letztere erfolgt wie blitzschnell. Die geschwinde Kontraktion wird zu einer arteriellen und damit auch zu einer venösen Strombeschleunigung führen, eine Wirkung, welche die mit stärkerer Basisverschiebung einhergehende Exkursionsbreite unterstützt. Wir fassen die geschilderten abnormen Bewegungserscheinungen mit der Bezeichnung Aktionstyp zusammen.

Gegenüber den kleinen asthenischen Herzen haben die ausgesprochen weichen schlaffen Herzen, wie sie bei langdauernden fieberhaften Krankheitsprozessen vorkommen, ein gewöhnliches oder nur mangelhaftes Vermögen, sich zusammenzuziehen.

Im Röntgenbilde erscheinen sie meist dauernd weich und formlos dem Zwerchfellkissen aufliegend und weisen eine eher kleinere als normale Exkursionsbreite auf. Sie füllen sich zwar leicht infolge der Nachgiebigkeit ihrer Wand; aber infolge der nur mäßigen Verschiebung der Kammerbasis kann eine erhebliche diastolische Anstauung in den herznahen Venen nicht eintreten.

Eine sehr geringe Exkursionsbreite weist das überdehnte und daher in seinem Kontraktionsvermögen stark beeinträchtigte chronisch hypertrophierte und dilatierte Herz auf, worauf bereits eingegangen wurde. Wir sahen, daß die beschränkte Kammerdynamik (Verminderung der Strombeschleunigung und mangelhafte Verschiebung der Herzbasis) im Strompuls der Jugularis zu einem kleinen (oft fast fehlenden) diastolischen Anstieg und Abfall führten. Diese Herzen haben eine größere Formfestigkeit und Starre, nicht nur infolge ihrer Überdehnung, sondern wegen ihrer meist stark entwickelten Muskelhypertrophie. Daß solchen Herzen eine gewisse Formelastizität innewohnt, ist sehr wohl möglich, d. h. daß sie durch elastische Diastole den Inhalt der herznahen Venen aspirieren können. Hierüber hat A. Weber kürzlich einen bemerkenswerten Aufsatz veröffentlicht (A. Weber, Zur Frage der elastischen Diastole. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 17, S. 508—509). Ich werde später bei der Besprechung des positiven Venenpulses noch darauf zurückkommen.

Nach diesen Vorbesprechungen möge nun die Leistungsfähigkeit des Herzens in ihren Beziehungen zu den Strömungs- und Füllungsvorgängen unter normalen und pathologischen Verhältnissen an Beispielen erläutert werden.

Bei den Untersuchungen wurde außer den klinischen Methoden der Perkussion, Auskultation, Blutdruckmessung nach Riva-Rocci, Auskultationsverfahren usw. besonders die Herzröntgenuntersuchung herangezogen. In vielen Fällen wurden Röntgenplatten zur Beurteilung der Herzgröße angefertigt. In zweifelhaften Fällen wurde eine Fernphotographie gemacht und die Herzgröße auf der entstandenen Platte unter Zugrundelegung der Ditlenschen Maße (Transversal- und Längendurchmesser) im Vergleich zum Körpergewicht und zur Körperlänge bestimmt. Besonderer Wert wurde auf die bei der Schirmdurchleuchtung sich darbietende Herzbewegung gelegt, und zwar auf die Art und Weise der systolischen Zusammenziehung, ferner auf die Exkursionsbreite zwischen Systole und Diastole sowie auf alle in der Vorbesprechung geschilderten mit dem Tonus des Herzens zusammenhängenden Erscheinungen. In jedem Falle wurden Venenpuls-Herztonregistrierungen mit den von mir angegebenen Methoden ausgeführt, wobei der Strompuls von der rechten Jugularis in der Bulbusgegend bzw.



an der Stelle der deutlichsten Pulsation abgenommen wurde. Die mitgeschriebene Zeit zeigt $^1/_{50}$ S. an. Von dem großen klinischen Material kann hier nur eine beschränkte Reihe von Beispielen gebracht werden. (Über die Beziehungen zwischen Venenpuls und Venendruck soll von Arnoldi und mir zusammen in einer besonderen Arbeit berichtet werden.)

Es möge zunächst auf die normalen Verhältnisse eingegangen werden.

A. Die Jugularstromkurve bei normaler Herzarbeit und -füllung.

Die Untersuchung betrifft einen völlig herzgesunden Mann, der wegen Magenbeschwerden in unserer Klinik lag. Die Befunderhebung ergibt folgendes:

Abb. III a.

Fall III.

Max Müll., 34 jährig, Körpergewicht 60 kg, Körperlänge 1,68 m. Der Mann leidet an einer nervösen Hyperacidität. Aussehen etwas blaß, Fettpolster mittelmäßig.

Herzbefund: Auskultatorisch und perkutorisch völlig normal. Art.-Blutdr.: 104 i. Max., 70 i. Min. Normale Leistungsfähigkeit nach körperlichen Anstrengungen.

Abb. III b.

Bei der Röntgendurchleuchtung sieht man die linke Kammer in normaler ruhiger Weise sich zusammenziehen. Das Herz zeigt einen normalen Tonus, eine normale Figur und Konfiguration, eine mittlere Exkursionsbreite, keine stärkere diastolische Deformation. Die erste Röntgenplatte (Abb. III a) ist in 55 cm Distanz hergestellt. Die zweite Platte (Abb. III b), in 2 m Distanz angefertigt, erlaubt eine

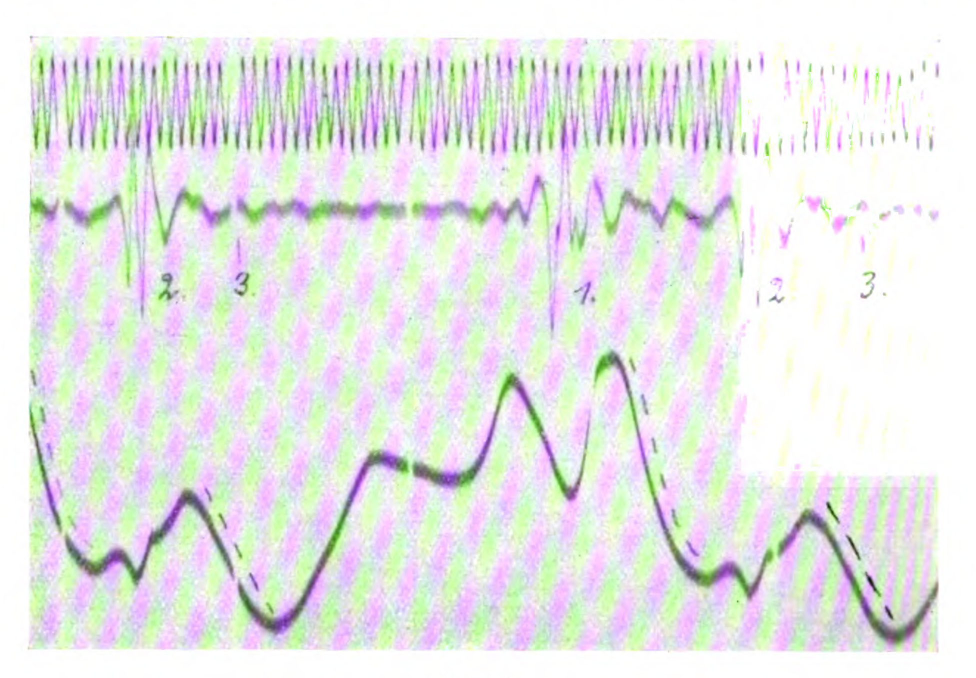


genaue Ausmessung der Größenverhältnisse. Die Maße nach Ditlen betragen für den Transversaldurchmesser 12,5 cm, für den Längendurchmesser 13,5 cm. Das sind für das oben angegebene Gewicht und für die Körperlänge normale Werte. Es handelt sich also um ein normal großes Herz mit normalem Tonus und normaler Exkursionsbreite.

In der Jugularstromkurve ist der Stromverlauf in das rechte Herz mit punktierter Linie markiert.

Die kombinierte Strom- und Tonkurve läßt folgendes erkennen:

Man sieht in der Kurve den bekannten normalen, oben näher geschilderten Vorgang der systolischen Entleerung der Jugularis oder,



Kurve 3.

was dem entspricht, die Füllung der rechten Vorkammer als Ausdruck einerseits der thorakalen durch die systolische Austreibung der linken Kammer, andererseits durch Herabziehung der Kammerbasis erzeugten direkten Saugwirkung.

Daß der Vorgang in die Austreibung fällt, ist aus der Tonkurve ohne weiteres zu ersehen. Der systolische Abfall liegt zwischen 1. und 2. Herzton.

Der zweite Abfall in der Jugularstromkurve entspricht dem Abstrom des Vorkammerblutes in die rechte Kammer. Dieser Abfall ist gegenüber dem systolischen relativ klein, weil die Beschleunigung, die dem durch die systolische Aspiration der linken Kammer in den rechten Vorhof beförderten Venenblute erteilt wurde, eine nur mittelmäßige

normale ist, entsprechend der in diesem Falle vorliegenden normalen Herzkontraktion.

Der Abfall fällt, wie die Kurve zeigt, in die Erschlaffungszeit, d. h. in die durch den 2. Ton und den diastolischen Ruck (bei 3) in der Tonkurve abgegrenzte Strecke, entsprechend dem oben in der Vorbesprechung geschilderten Stromverlauf bei der Kammerfüllung. Der Abfall beginnt nicht gleich mit dem Beginn des 2. Tons, also mit dem Beginn der Diastole, sondern um etwa $^{4}/_{50}$ Sekunden = $^{0,9}/_{10}$ Sekunden nach dem Beginn des 2. Tons, was etwa der sog. Verharrungszeit entspricht. Man kann diese Zeit aus der Tonkurve berechnen. In der Tonkurve entspricht sie der Strecke, die zwischen dem Beginn des 2. Tons und dem Beginn der Einströmungswelle *E* liegt. Es handelt sich um die von O. Hess beschriebene Kammereinströmungswelle. (Lit. O. Hess, Untersuchungen der Bewegungen des normalen und pathologischen Herzens sowie der zentralen Gefäße mit dem Frankschen Apparat. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Band XIV; 1915.)

In der Venenpulskurve entspricht sie der Strecke, innerhalb welcher sich der dem diastolischen Abfall vorangehende Anstieg vollzieht. —

Entsprechend der normalen Kammertätigkeit ist der diastolische Anstieg mittelhoch, weil die beiden den Anstieg erzeugenden Komponenten, nämlich einerseits die Rückstauung des venösen Blutes beim Auftreffen auf das stromhemmende Moment gemäß der mittleren normalen Abstrombeschleunigung aus der Jugularis auch mittelkräftig ausfallen muß, und weil andererseits die Kraft des stromhemmenden Moments im Beginn der Diastole (nämlich die arterielle Rückstauung gegen das erschlaffende Herz + dem diastolischen Zurücktreten der systolisch nach der Spitze herabgezogenen Kammerbasis — (vgl. die Vorbesprechung —) gleichfalls nur mittelkräftig wirken kann infolge der mittleren Exkursionsbreite des hier vorliegenden normal tonischen Herzens.

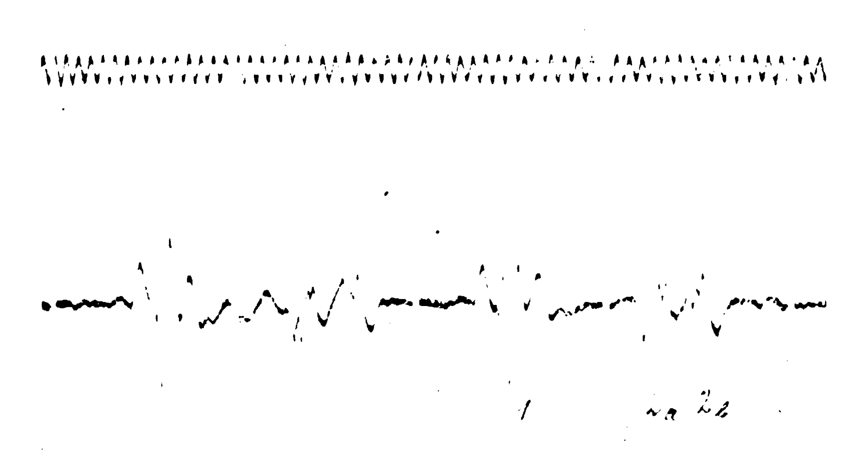
Am Ende der Senkungslinie des systolischen Venenkollapses (Entleerungsvorgang in die rechte Vorkammer) sieht man die durch die nachlassende Saugwirkung der Kammern und die Anfüllung der rechten Vorkammer erzeugte Ausbuckelung, wie das oben im Stromschema erörtert wurde. Man sieht ferner den exakt diastolischen Beginn des diastolischen Anstiegs.

Die Zeit der Diastole im engeren Wortsinn, d. h. die Erschlaffungszeit der Kammermuskulatur, in die nach Abklingen der Verharrungszeit der diastolische Abstrom aus der Jugularis fällt — wie der Vergleich der Jugularstrom- und der Tonkurve zeigt — läßt sich aus der letzteren leicht berechnen. Sie beträgt in Kurve 3 gemessen vom Beginn des 2. Tons (Diastolenbeginn) bis zum Beginn des diastolischen Rucks bei 3 (Ende der Erschlaffung bzw. Beginn der Pause) $^{9,5}/_{50}$ Sekunden = $^{1,9}/_{10}$ Sekunden. Mit dem Anfang der eigentlichen Pause, also vom

diastolischen Ruck an, erfolgt kein Abstrom mehr aus der Jugularis; im Gegenteil die Kurve erhebt sich, es kann also wenn überhaupt ein Fließen von Vorkammerblut in die Kammer dann noch stattfindet, das nur sehr träge und langsam erfolgen; denn sonst müßte die Stromkurve der Jugularis weiter fallen.

In der eigentlichen Herzpause herrscht demnach auch bezüglich der Strömung innerhalb des Herzens selbst eine gewisse Ruhe. Erst mit der dann folgenden präsystolischen Kontraktion der rechten Vorkammer wird das noch in ihr befindliche Blut in die Kammer befördert. Aus der Jugularstromkurve ist dieser Entleerungsvorgang nicht zu ersehen, da der Inhalt der Jugularis durch die Vorkammerkontraktion und die damit verbundene Hemmung der Strömung angestaut wird, was zur Entstehung der Vorhofanstauung führt. Man kann aber aus dieser indirekt — wie noch zu zeigen sein wird — Rückschlüsse darauf ziehen, ob die präsystolische Kammerfüllung leicht oder schwer vor sich geht.

Bemerkung: Mit anderen Bewegungserscheinungen in der Tonkurve kann der diastolische Ruck (3. Ton) selbstverständlich nicht verwechselt werden, z. B. mit dem isolierten Vorhofton oder mit dem gespaltenen 2. Ton. Für den letzteren sei in Kurve X ein Beispiel gebracht, das zeigt, daß jeder Anteil des gespaltenen 2. Tones als Ton kenntlich ist. Demgegenüber ist der diastolische Ruck stets nur als einzelne Zacke darstellbar, was nach dem Entstehungsmodus auch nicht anders zu erwarten ist. Auch nach der Lage des Rucks in der Kurve ist eine Verwechslung nicht möglich.



Kurve X.

B. Die Jugularstromkurve bei Schwäche der linken Kammer.

Fall IV.

Paul Ti., 23 jährig, schwächlicher, blaß aussehender Mann, der seit dem Feldzuge an Herzstichen, Herzklopfen, Herzbeklemmungen und Atemnot bei körperlichen Anstrengungen leidet. Größe 1,62 m; Gewicht 47,5 kg.



Die Herzfunktionsprüfung, nach körperlichen Anstrengungen beurteilt, ergibt folgendes: Die Pulszahl in der Ruhe beträgt 82, nach 10 Kniebeugen 130 und erreicht erst nach Verlauf von mehr als $1^1/_2$ Minuten die Ursprungszahl wieder. Es liegt also eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit vor. Sonst ergibt die Herz-

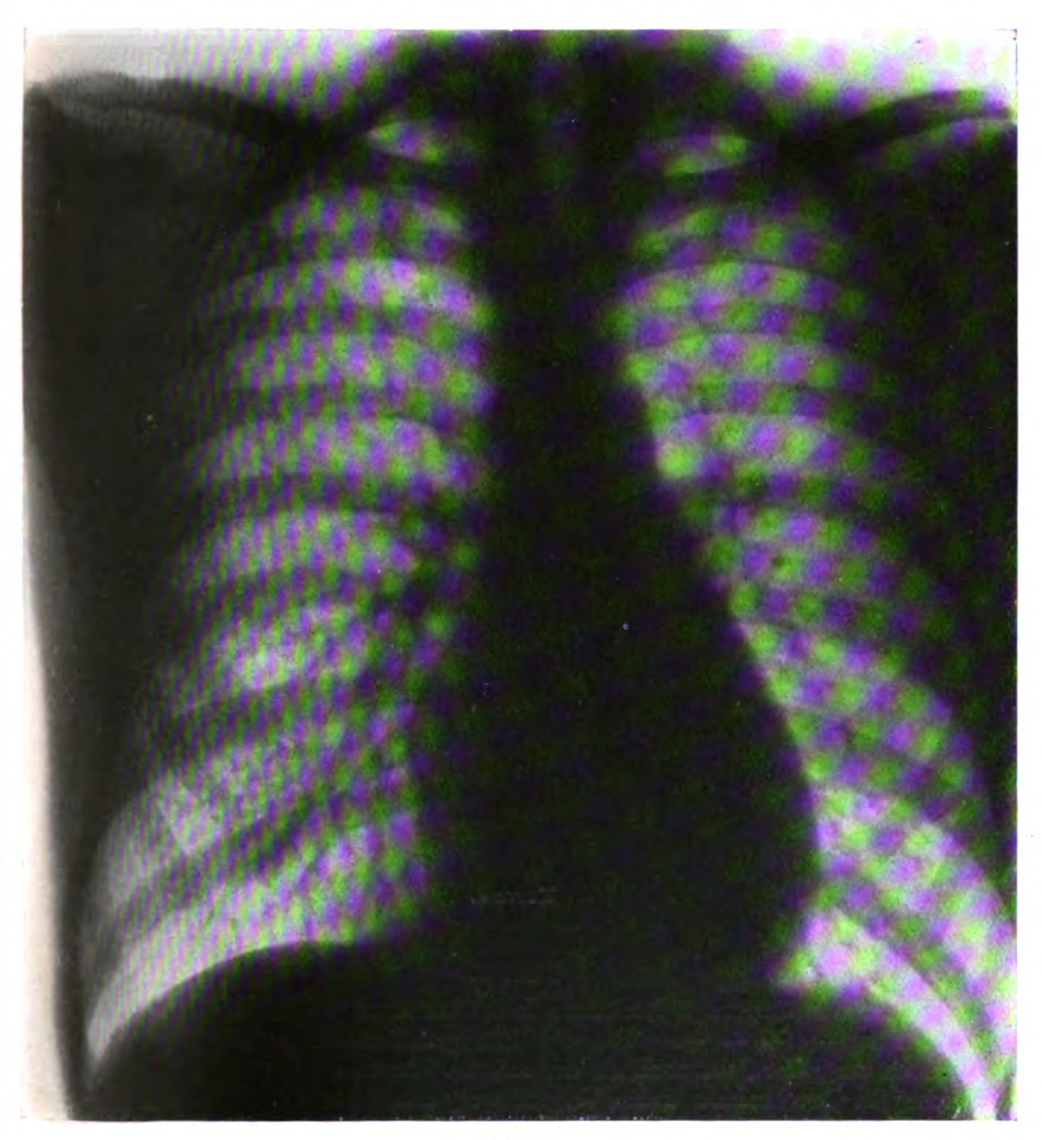


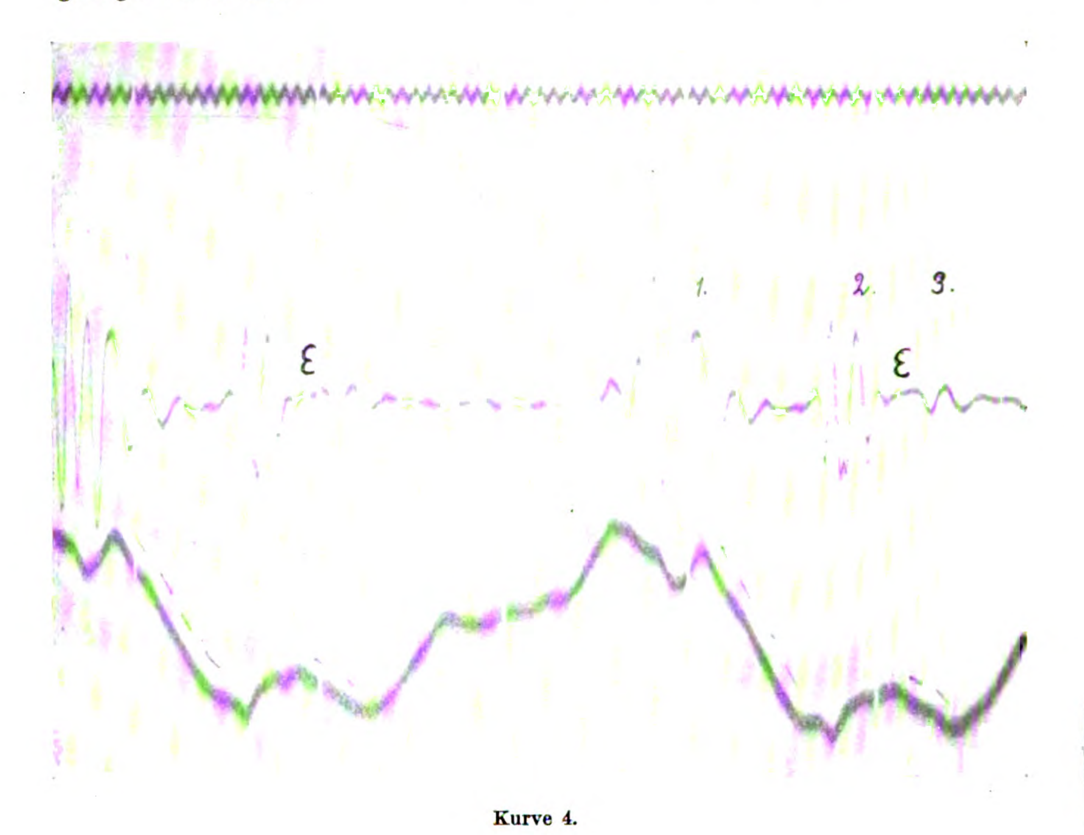
Abb. IV.

untersuchung einen etwas verbreiterten Spitzenstoß, einen dumpfen 1. Ton an der Spitze und normale Dämpfungsgrenzen. Der Blutdruck beträgt 106 i. Max. und 72 i. Min.

Bei der Röntgendurchleuchtung fällt auf, daß die Zusammenziehung der linken Kammer träge erfolgt; man hat den Eindruck der unvollkommenen systolischen Zusammenziehung. Die Herzgröße ist annähernd normal, wie aus der beigegebenen in 2 m Distanz angefertigten Röntgenplatte ersichtlich ist. Die

Maße betragen: Transversaldurchmesser 11,5 cm, Längendurchmesser 13 cm. Das sind im Vergleich zur Körperlänge und zum Gewicht annähernd normale Werte. Indessen ist die deutlich hervortretende Mitralkonfiguration als Ausdruck der muskulären Schwäche der linken Kammer aufzufassen.

An der rechten Kammer fiel bei der Durchleuchtung im II. schrägen Durchmesser nichts Besonderes auf; aber die Exkursionsbreite des Herzens erschien geringer als normal.



Kurve 4.

Fall V.

Karl Kuhn, 52jährig. Der Mann leidet an einer syphilitischen Myopathie; Wassermann + + + +. Wie die Röntgensilhouette zeigt, ist die linke Kammer vergrößert, während an der rechten Kammer bei der Betrachtung im 2. schrägen Durchmesser keine Vergrößerung erkennbar ist. Es besteht ferner ein Aneurysma des Arcus aortae, das auf die linksseitigen großen Gefäße drückt. Geräusche wurden über dem Herzen nicht wahrgenommen. Blutdruck: 130 i. Max., 90 i. Min.

Fall VI.

Gregor Kozl., 45jährig. Hier liegt eine hochgradige Hypertonie vor mit starker Hypertrophie und Dilatation der linken Kammer. Blutdruck: 192 i. Max. und 126 i. Min. Töne leise, rein, die 2. Töne akzentuiert.

Die Herzgröße gibt die beigegebene Röntgensilhouette an, die auch eine erhebliche Verbreiterung der Aorta descendens erkennen läßt. Bei der Durchleuchtung sieht man nur eine geringe Exkursionsbreite des Herzens. Die rechte



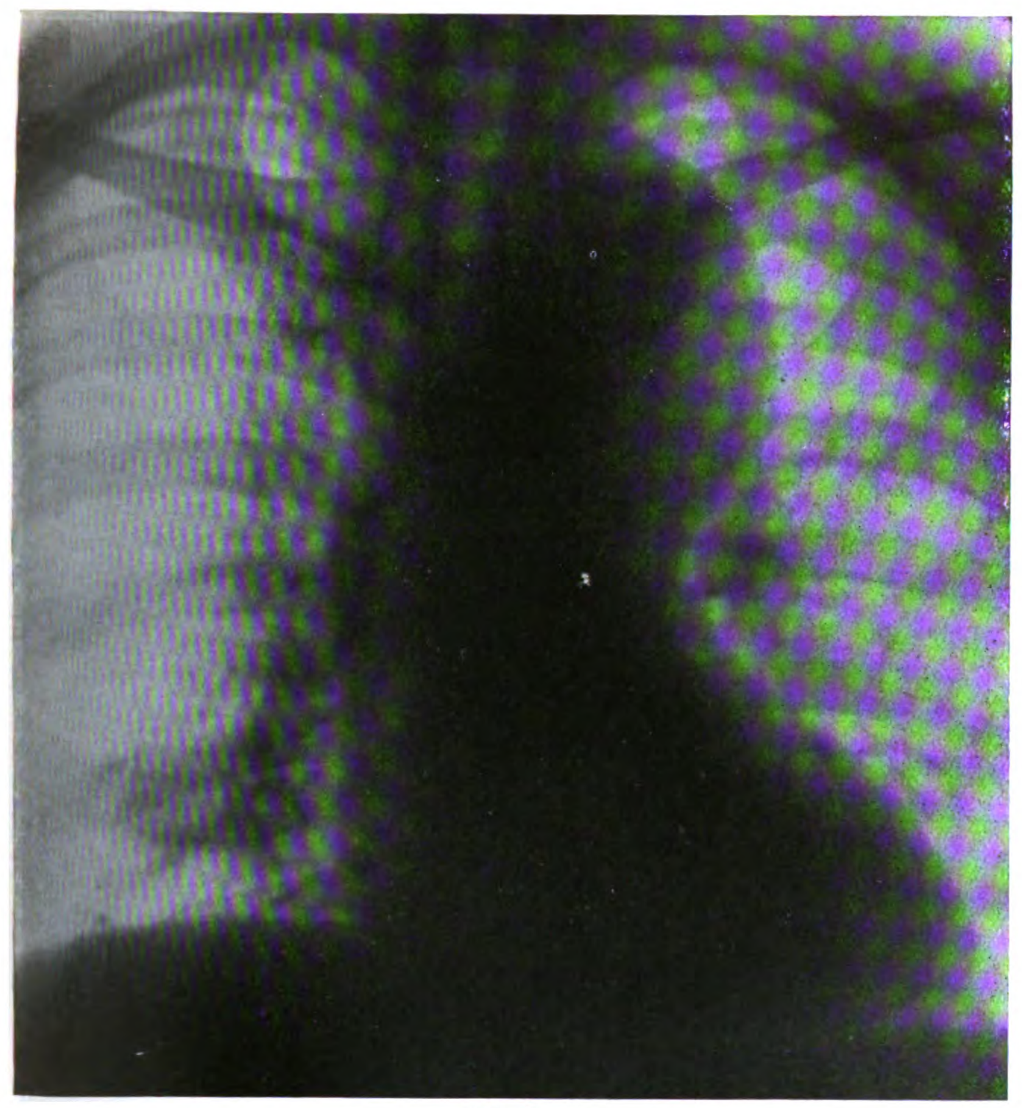
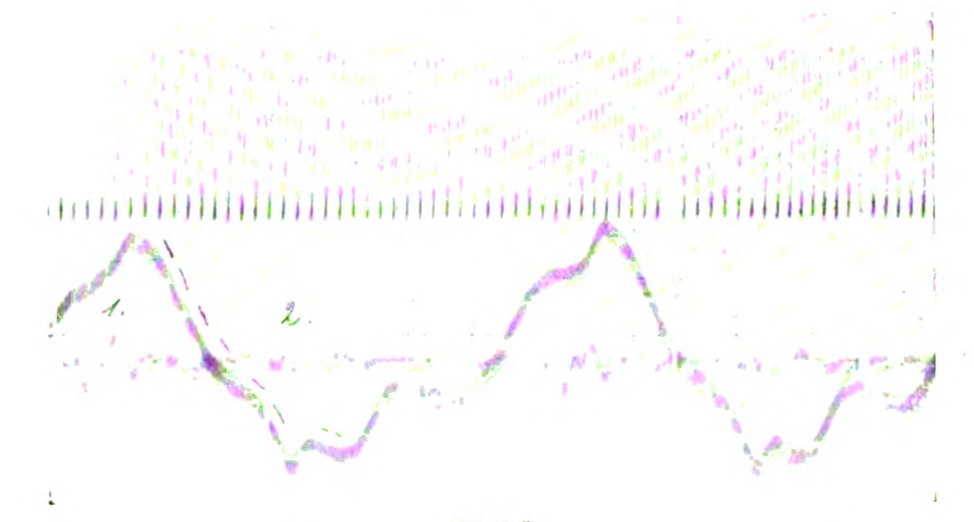
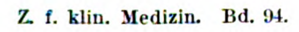


Abb. V.



Kurve 5.

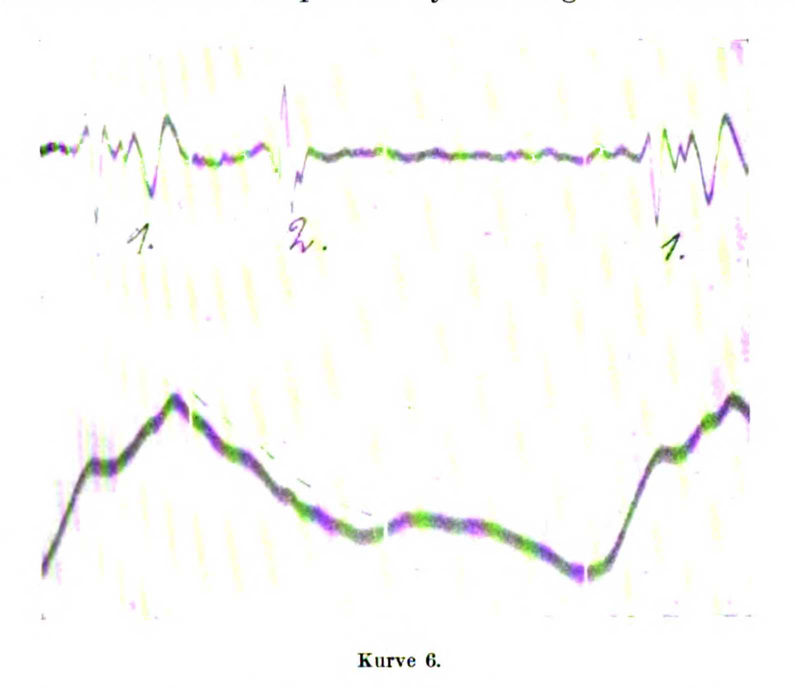


Kammer erscheint bei der Betrachtung im 2. schrägen Durchmesser ebenfalls etwas vergrößert. Die Vergrößerung rechts tritt aber gegenüber der erheblichen Vergrößerung der linken Kammer sehr zurück. Wassermann im Blut und Liquor negativ.

Abb. VI.

In allen drei Kurven dieser Reihe sind diastolischer Anstieg und Abfall sehr klein infolge der mangelhaften Funktion der linken Kammer. Es ist infolge der herabgesetzten Austreibung die arterielle Stromgeschwin-

digkeit und damit auch die Abstrombeschleunigung aus der Jugularis herabgesetzt, was ein langsameres Gefälle von der rechten Vorkammer zur Kammer zur Folge hat und in der Stromkurve seinen Ausdruck in dem verkürzten diastolischen Abfall findet. Der Entstehungsmodus der kleinen diastolischen Anstauung infolge der schlechten Kammerdynamik ist in der Vorbesprechung an dem Beispiel der Hypertonie eingehend erörtert worden. Dieselben Verhältnisse gelten auch hier. Im Fall IV kommt noch hinzu, daß ein Krampf vorliegt, der wie in dem früher erläuterten Beispiel die Systole länger anhalten läßt.



Kurve 6.

C. Der Einfluß der Füllung beim kleinen asthenischen und weichen schlaffen Herzen auf die Jugularstromkurve.

In der Vorbesprechung wurde bereits erörtert, daß man zwei Typen der Herzbewegung röntgenologisch beim kleinen asthenischen Herzen ziemlich regelmäßig findet. Die eine Bewegung ist die blitzschnelle systolische Kammerkontraktion. Die andere Bewegung ist die große Exkursionsbreite, die das kleine Herz beim Übergang von der Systole in den diastolischen Erschlaffungszustand durchmacht, und die die Folge einer abnorm gesteigerten Dehnungsfähigkeit bei gutem Kontraktionsvermögen ist. Beide Bewegungsvorgänge fassen wir unter der Bezeichnung Aktionstyp zusammen. Sie bleiben nicht ohne Einfluß auf die Dynamik, worauf bereits hingewiesen wurde. Es füllen sich die Kammern leichter infolge der größeren Nachgiebigkeit der Herzwand, was eine stärkere diastolische Deformation herbeiführt. Diese hin-

wiederum führt dazu, daß das systolisch nach der Spitze herabgezogene Atrioventrikularseptum einen längeren als normalen Weg zurücklegt, die Vorhöfe erweitern sich dadurch mehr als normal und saugen kräftiger den Inhalt aus der Jugularis an, was schon an sich zu einer verstärkten venösen Abstrombeschleunigung führt. Andererseits wird die geschwind erfolgende systolische Zusammenziehung zu einer rascheren Austreibung des arteriellen Blutes führen, was auch den venösen Abstrom beschleunigt. Dem in die rechte Vorkammer beförderten Blute wird also eine größere als normale Beschleunigung erteilt, was eine Verstärkung des Gefälles zur Kammer zur Folge hat. Wir erwarten daher einen verlängerten diastolischen Abfall in der Venenpulskurve (vorausgesetzt, daß die rechte Kammer selbst gut arbeitet). Wir erwarten ferner einen erhöhten diastolischen Anstieg. Denn einmal trifft das venöse Blut beschleunigt auf das diastolische, stromhemmende Moment auf, was eine verstärkte Rückstauung nach der Peripherie zur Folge hat. Dann aber kommt die Kraft des stromhemmenden diastolischen Moments stärker als gewöhnlich zur Geltung, indem die Kammerbasis einen größeren als normalen Weg bis zu ihrer diastolischen Ruhelage zurücklegt, was den Vorhofinhalt mehr als gewöhnlich nach der Peripherie drängt, und indem die verstärkte arterielle Rückstauung im Beginn der Diastole den venösen Blutabstrom stärker als gewöhnlich anhält. Wir haben also ähnliche Verhältnisse wie bei der kompensierten gut funktionierenden Aortenklappeninsuffizienz vor uns, die ebenfalls mit größerer Exkursionsbreite arbeitet.



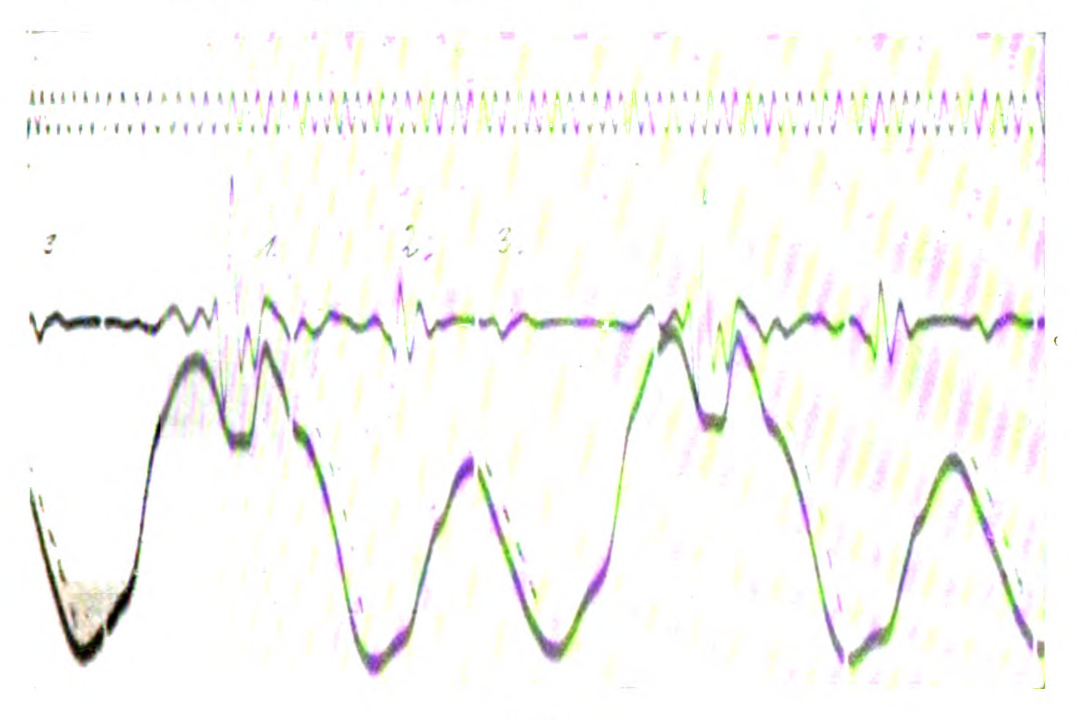
Abb. VII.

Fall VII.

Gertrud Gae., 26jährig; ausgesprochener asthenischer Habitus. Körpergewicht 48 kg, Körperlänge 1,68 m. Blaß, sehr schmal, grazil; keine besonderen Herzbeschwerden.

Herzbefund: Normale Dämpfungsgrenzen, reine Töne, ziemlich ruhige Herztätigkeit. Art. Blutdruck: 115 i. Max. und 65 i. Min. Herzfunktion annähernd normal.

Die Röntgenplatte, in 1,50 m Distanz angefertigt, ergibt ein kleines, in der Spitze ausgezogenes Herz. Bei der Durchleuchtung sieht man eine rasche und ausgiebige systolische Zusammenziehung sowie eine sehr starke diastolische Deformation, also eine große Exkursionsbreite.



Kurve 7.

Fall VIII.

Gertrud La., 24jährig, mittelgroß, Körpergewicht 48,2 kg, asthenischer Habitus; sehr grazil, schmal gebaut, blaß; ist wegen Gastroptose in klinischer Behandlung.

Herzdämpfung regelrecht; Töne leise, 1. Ton an der Spitze nicht ganz rein; art. Druck niedrig: 84 i. Max. und 62 i. Min.; Pulsfrequenz wechselnd, meist gegen 90. Herzfunktion annähernd normal. Bei der Röntgendurchleuchtung sieht man eine sehr starke Exkursionsbreite mit erheblicher diastolischer Deformation. Die Röntgenplatte, in 2 m Distanz angefertigt, ergibt ein zu kleines, in der Spitze lang ausgezogenes Herz. (Abbildung VIII und Kurve 8).

Fall IX.

Erna Dav., 18jährig, Körpergewicht 52 kg, Körperlänge 1,70 m, ziemlich gesundes Aussehen; kein eigentlicher asthenischer Habitus, aber sehr schlank und grazil gebaut, keine besonderen Herzbeschwerden.



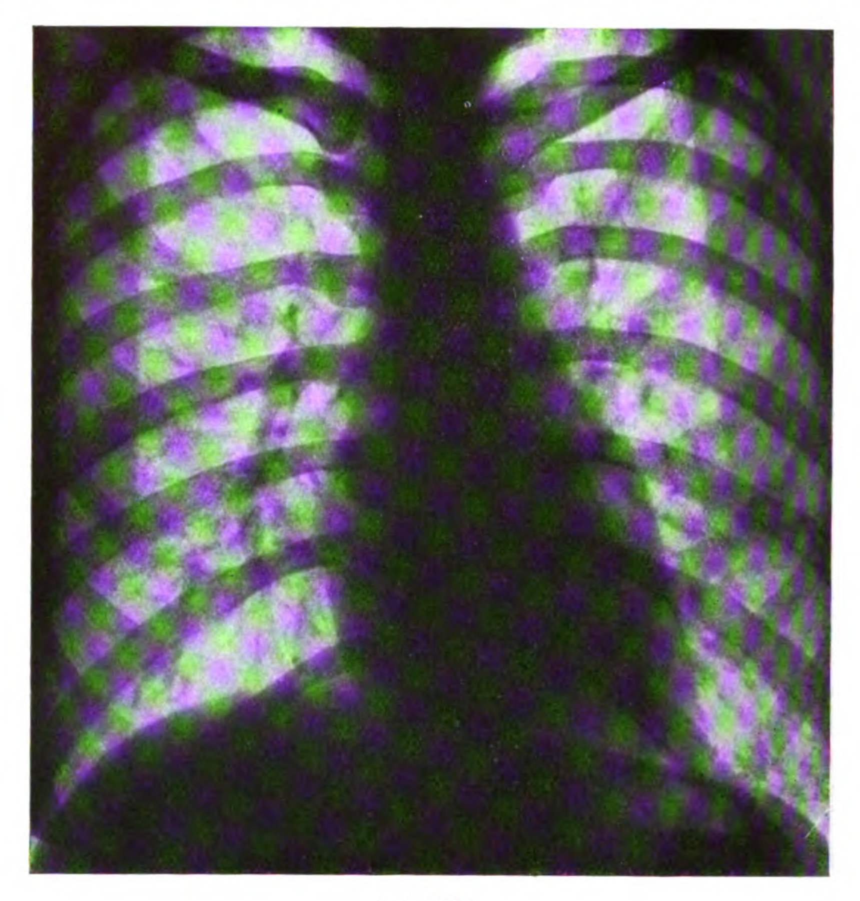
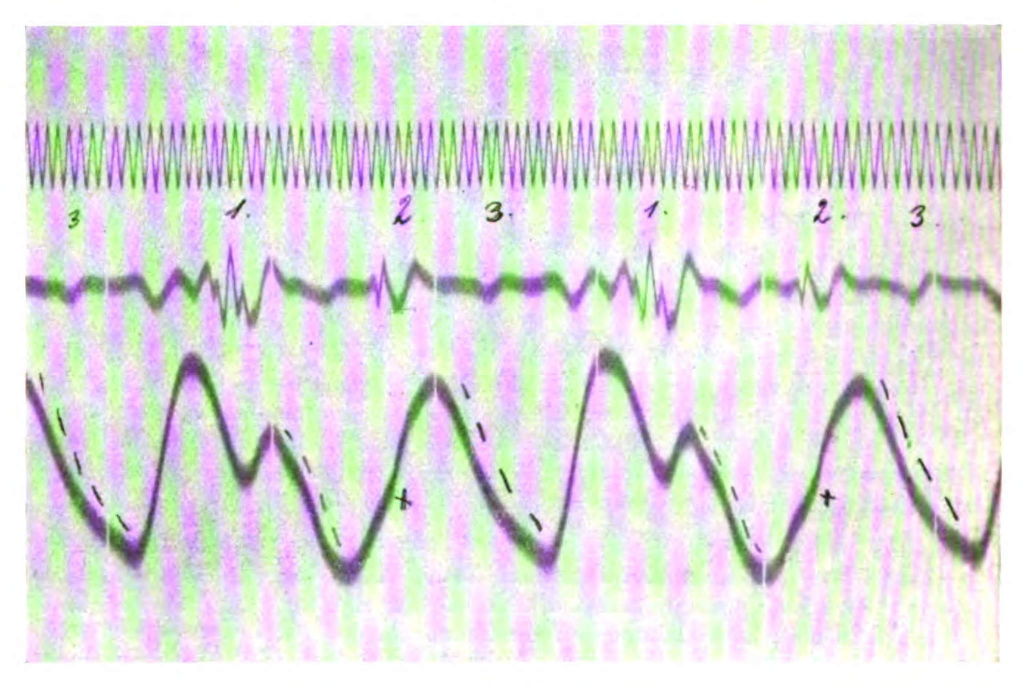


Abb. VIII.



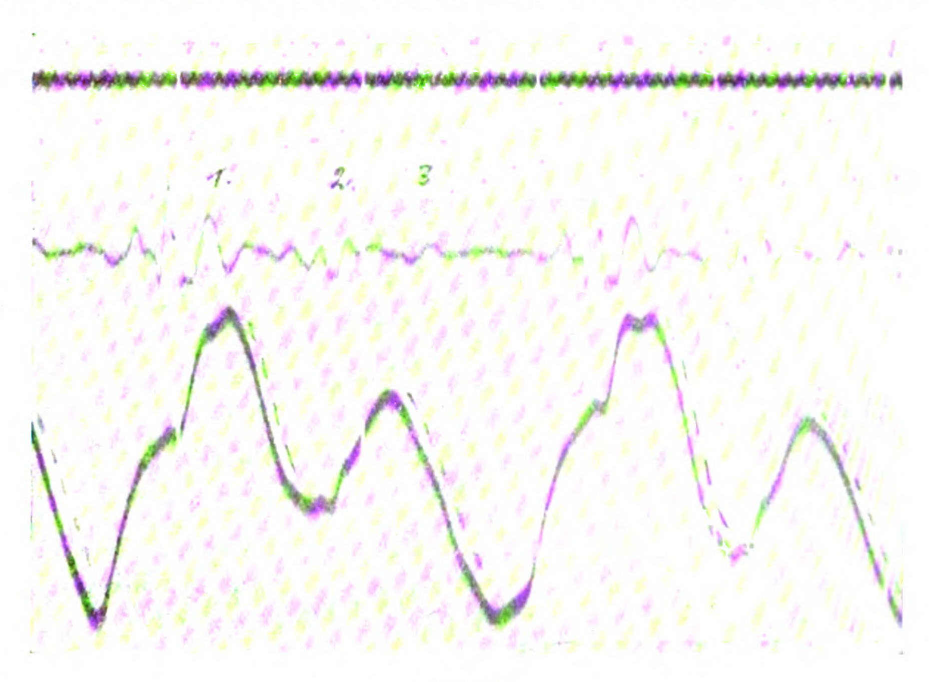
Kurve 8.

Herzbefund: Normale Dämpfungsgrenzen, reine Töne, ruhige Herztätigkeit, art. Blutdruck 100 i. Max. und 70 i. Min. Herzfunktion normal.

Abb. IX.

Bei der Röntgendurchleuchtung sieht man das Herz sich systolisch stark verkleinern und diastolisch stark erweitern, wobei die Spitze lang ausgezogen wird. Die Röntgenplatte, in 55 cm Distanz angefertigt, ergibt ein median gestelltes zu kleines Herz. (Abbildung IX, Kurve 9).





Kurve 9.

In allen 3 Beispielen des kleinen asthenischen Herzens zeigt die Jugularstromkurve den erhöhten diastolischen Anstieg und verlängerten Abfall, was nach der Besprechung zu erwarten war. In Kurve 7 und 9 sieht man den diastolischen Beginn des diastolischen Anstiegs scharf sich abheben. In Kurve 8 geht scheinbar die in das Ende der Systole fallende Anstauung in den eigentlichen diastolischen Anstieg über; jedoch kann man an den mit dem Stern bezeichneten Stellen die Trennung leicht erkennen. Daß die Ausbuckelung am Ende der Systole manchmal — wie in Kurve 8 — als steiler Anstieg ausfällt, dürfte der Effekt einer besonders verstärkten Abstrombeschleunigung des venösen Blutes oder in einer brüsk aufhörenden systolischen Ansaugung der Kammern zu suchen sein. In allen 3 Beispielen geht infolge der gesteigerten Nachgiebigkeit der Herzwand der diastolische Abstrom über das Ende der eigentlichen Erschlaffungsphase hinaus. (Vgl. das Kardiophonogramm.) Die Erschlaffungszeit läßt sich leicht aus dem Kardiophonogramm berechnen, sie beträgt in Kurve 7 $^{9}/_{50}$, in Kurve 8 $^{10}/_{50}$, in Kurve 9 $^{9}/_{50}$ Sekunden.

Fall X.

Emil Vonh., 40jährig, mittelgroß, mittelkräftig, Körpergewicht 64 kg, sehr anämisch. Blutbefund: Hb. 52%, Erythr. 2 150 000, Leuk. 4500. Körperliche Schwäche; septische Temperaturen. Nervensystem und Atmungsorgane o. B. Leber und Milz nicht deutlich vergrößert. Kein Ascites, keine Ödeme. Der Urin enthält kein Eiweiß, kein Zucker, ist aber stark urobilinhaltig.



Herzbefund: Dämpfungsgrenzen nach links und rechts etwas verbreitert; reine leise Töne; beschleunigte Aktion, am Halse starke Venenpulsation. Art. Blutdruck stark erniedrigt (86 i. Max. und 55 i. Min.). Pulsfrequenz um 100.

Bei der Röntgendurchleuchtung erscheint das Herz im ganzen vergrößert, schlaff, spitz ausgezogen. Das Herz liegt gewissermaßen wie eine weiche Masse formlos auf dem Zwerchfellkissen. Es zeigt keine große, eher eine kleinere als normale Exkursionsbreite beim Übergang aus der Systole in die Diastole, dabei ändert sich die Form des Herzens kaum.

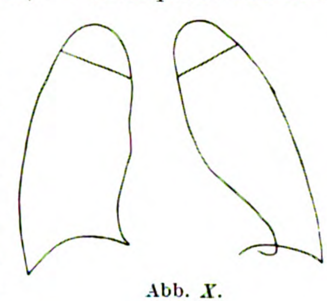
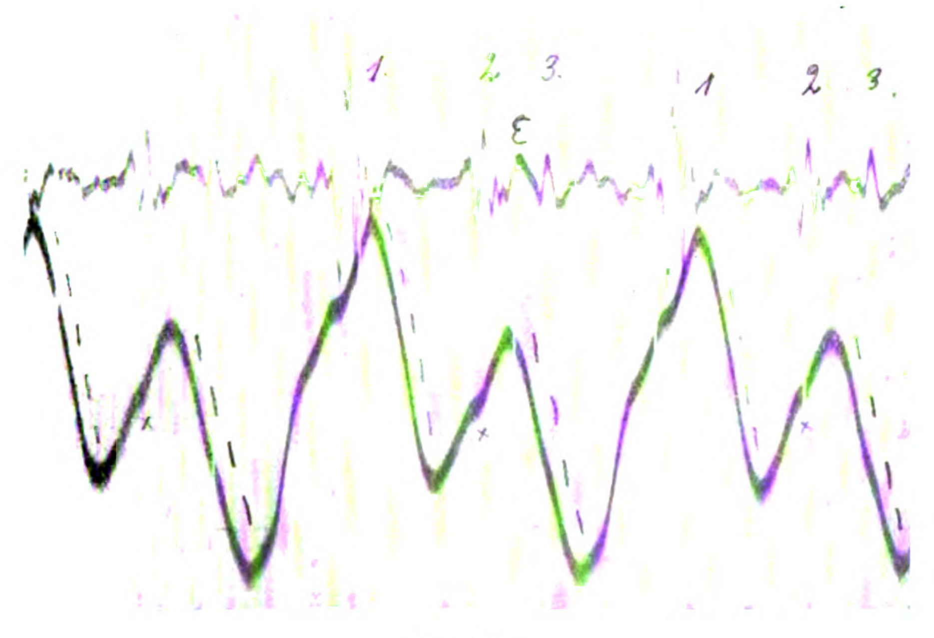


Abb. X.

Eine sichere klinische Diagnose bezüglich des vorliegenden Krankheitsbildes ließ sich bei der kurzen Beobachtung nicht stellen. Es wurde zunächst ein septischer Prozeß angenommen; möglicherweise jedoch lag eine tuberkulöse Erkrankung dem geschilderten Symptomenkomplex zugrunde.

In der Kurve sieht man zunächst den diastolischen Abfall stark verlängert. Es besteht also als Ausdruck der erhöhten Abstromgeschwindigkeit des venösen Blutes ein stärkeres Gefälle von der rechten Vorkammer zur Kammer. Dagegen ist der eigentliche diastolische Anstieg



Kurve 10.

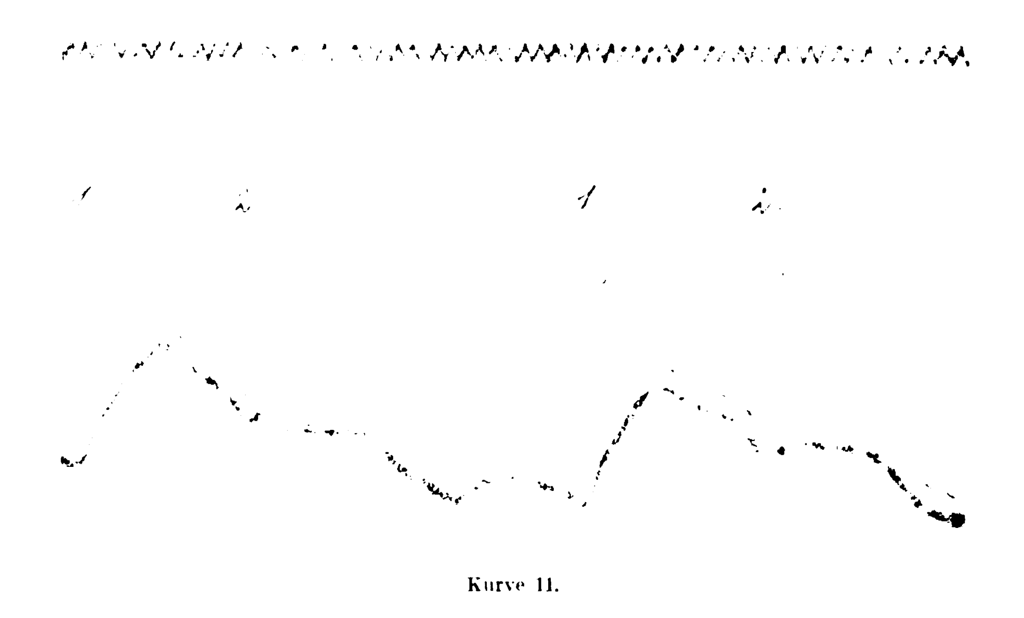
nicht besonders hoch. Der Beginn des Anstiegs setzt sich an der mit dem Stern bezeichneten Stelle ab gegen die steil ausfallende Rückstauung am Ende der Systole (vgl. auch Kurve 8). Daß der eigentliche diastolische Anstieg nicht besonders groß erscheint, sondern von mittlerer normaler Höhe ist, liegt daran, daß das Herz keine große, sondern eine ungefähr nor-

maler Exkursionsbreite aufwies. Infolgedessen ist weder die systolische Ansaugung noch die diastolische Druckwirkung auf den Jugularinhalt, infolge der geringen Verschiebung der Herzbasis, abnorm kräftig, sondern mittelmäßig annähernd normal. Trotzdem besteht eine verstärkte Strömung, worauf der verlängerte Abfall in der Diastole hindeutet. Das liegt in diesem Falle einmal daran, daß bei dem außerordentlich niedrigen arteriellen Druck (also einer beträchtlichen Herabsetzung der peripheren Widerstände) sowie der starken Anämie das Blut schon bei normaler Kammerdynamik rascher als gewöhnlich strömt. Dann aber füllt sich das weiche dauernd schlaffe Herz infolge der erheblichen Nachgiebigkeit seiner Wand sehr leicht. Diese beiden Momente führen zu dem vertieften diastolischen Abfall. Wiederholt vorgenommene Registrierungen ergaben, wie auch in den vorigen Fällen, stets denselben Befund.

D. Die Beeinflussung der Füllung des Herzens und der Jugularstromkurve durch den Herzkrampf.

Das Wesentliche über das Vorkommen des Herzkrampfs ist bereits in der Vorbesprechung gesagt worden. Es mögen hier kurz die betreffenden Kurven abgebildet und die Erläuterungen zu ihnen ergänzt werden.

Fall XI.



Kurve 11.

Kurve 11 stammt von dem in der Vorbesprechung erwähnten Vagotoniker. Dieser Patient, dessen Adrenalin-Blutdruckkurve die für die Vagotonie charakteristische Form zeigt, gab an, an häufig auftretenden

plötzlich einsetzenden vorübergehenden Krampfempfindungen in der Herzgegend zu leiden. Objektiv war das Herz röntgenologisch nicht eigentlich vergrößert, zeigte aber bei der Schirmdurchleuchtung denselben Aktionstyp, den man oft beim kleinen asthenischen Herzen findet. Sonst war auscultatorisch und perkutorisch am Herzen nichts Besonderes nachzuweisen. Der Blutdruck betrug 100 im Maximum und 75 im Minimum. In der Jugularstromkurve sieht man zunächst eine Erschwerung im systolischen Abstrom, also eine erschwerte Füllung der rechten Vorkammer, was schon auf eine krampfartige Kammerkontraktion hinweist. Dann fällt auf, daß der diastolische Anstieg völlig fehlt, und statt dessen ein lang anhaltendes horizontales Plateau vorhanden ist. Erst nach längerer Pause erfolgt der diastolische Abstrom in die rechte Kammer. Der Krampf hält also im Beginn der Diastole an und verhindert, daß die Herzbasis im Beginn der Diastole in ihre Ruhelage zurückgeht. Der Krampf läßt allmählich nach, der Einstrom in die Kammer erfolgt erheblich später als gewöhnlich. — (Vergl. auch die Erörterungen in der Vorbesprechung.)

Es ist Zufall, daß diese Erscheinung bei der Venenpulsregistrierung im Bilde festgehalten werden konnte. Der Mann gab später an, während der Untersuchung das Gefühl des krampfartigen Zusammenziehens in der Herzgegend gehabt zu haben. Es treten bei ihm gewöhnlich in tiefer Rückenlage die beschriebenen Herzbeschwerden auf. Bei einer späteren Registrierung des Venenpulses, nachdem der Patient längere Zeit behandelt worden war, zeigte die Stromkurve der Jugularis ein völlig normales Aussehen.

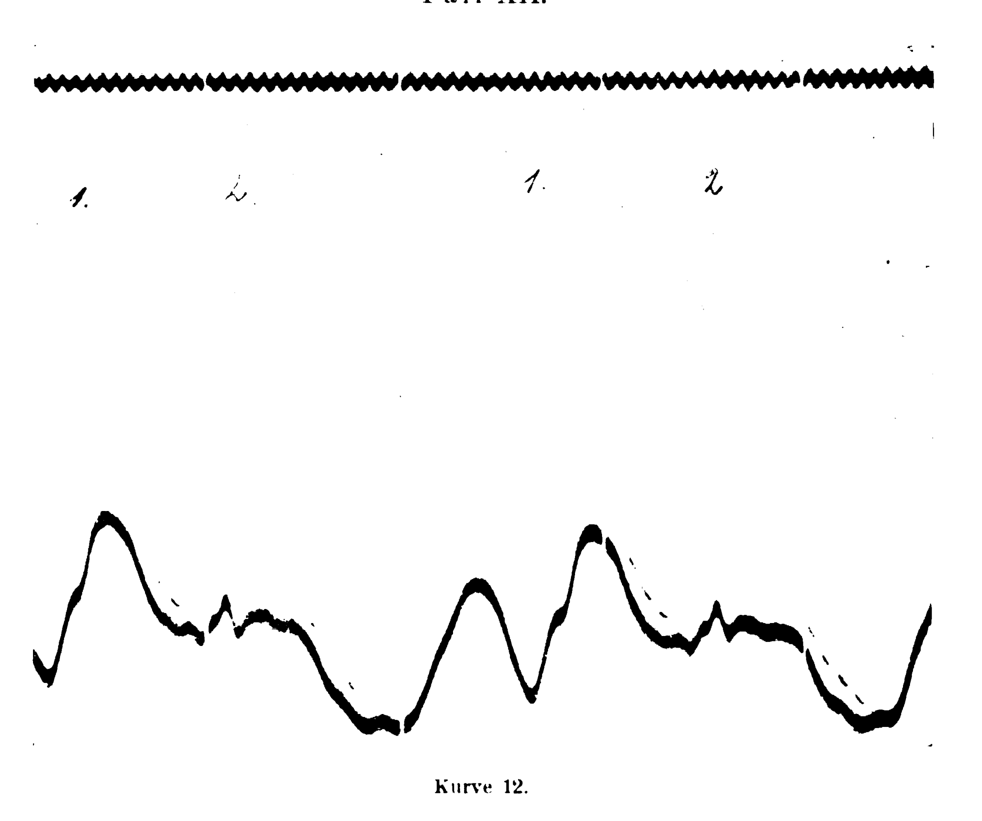
Kurve 12 ist von dem in der Vorbesprechung erwähnten jungen, sehr nervösen Patienten gewonnen, den ich nur ambulant zu untersuchen Gelegenheit hatte. Der Betreffende klagte zwar spontan nicht über Krampfzustände in der Herzgegend. Doch handelt es sich wohl zweifellos um dieselbe Erscheinung des plötzlich einsetzenden Herzkrampfs. Dieser tritt in dem vorliegenden Fall kurz nach Öffnung der Tricuspidalis ein. Der Einstrom in die rechte Kammer beginnt bereits; dann aber stellt sich offenbar durch den Reiz der Einströmung der Krampf ein und verzögert dieselbe. Der Krampf läßt langsam nach, und die Einströmung erfolgt erheblich später als unter normalen Verhältnissen.

Die Kurven 13a und 13b stammen von dem in der Vorbesprechung genannten hochgradigen Sympathikotoniker, dessen Adrenalin-Blutdruckkurve einen typischen Verlauf zeigte. Der Patient gab spontan an, an krampfartigen Empfindungen in der Herzgegend zu leiden. Er hat oft das Gefühl, als wenn sich das Herz zusammenzieht. Die Zustände traten zeitweise vorübergehend, aber plötzlich einsetzend auf. Objektiv war mit der gewöhnlichen Untersuchung am Herzen nichts



Besonderes festzustellen. Bei der Schirmdurchleuchtung zeigte sich das Herz etwas kleiner als gewöhnlich und es fand sich ein Aktionstyp mit erheblicher Exkursionsbreite. Bei dem Patienten, der in klinischer Beobachtung war, wurde zweimal an zwei aufeinanderfolgenden Tagen die Stromkurve der Jugularis gezeichnet. Die erste Registrierung (Kurve 13a) ergab einen Venenpuls, wie er beim asthenischen Herzen mit größerer Dehnbarkeit typisch ist, also hohen diastolischen Anstieg und verlängerten Abfall. Während dieser Registrierung hatte der

Fall XII.



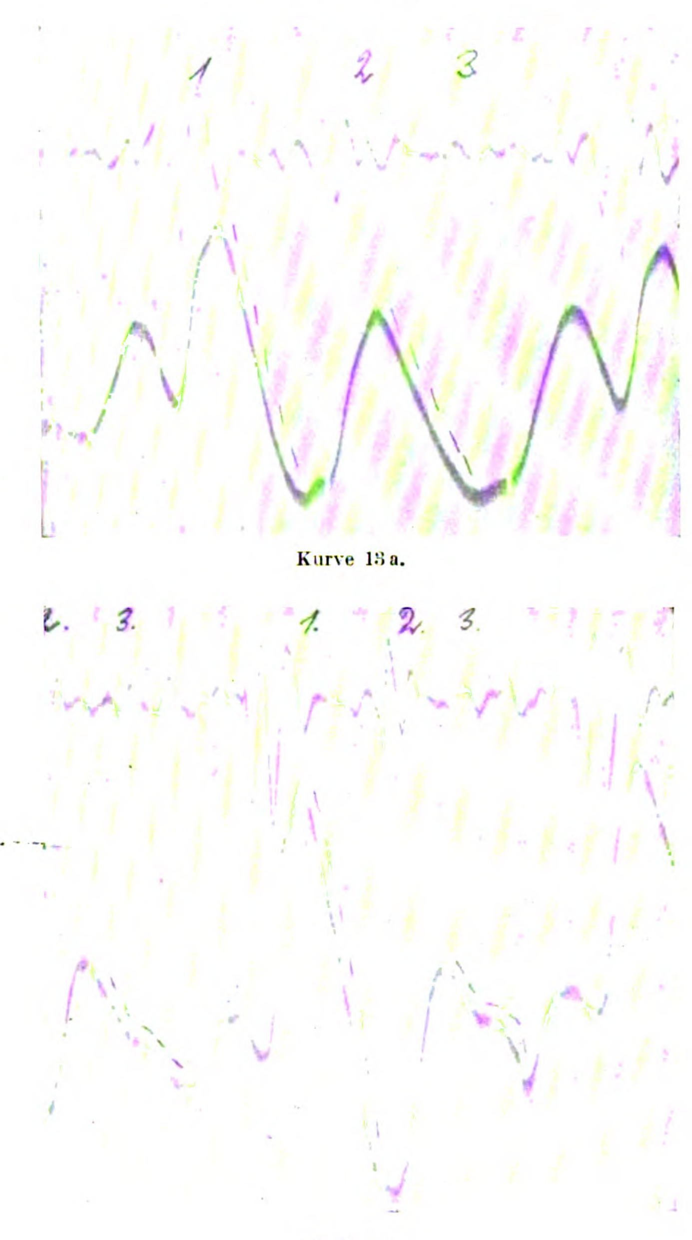
Kurve 12.

Untersuchte, was er ausdrücklich angab, keinerlei Beschwerden in der Herzgegend. Bei der zweiten Registrierung am nächsten Tage empfand der Patient in der Herzgegend krampfartiges Zusammenziehen. Die betreffende Kurve (Kurve 13b) zeigt folgendes: Der diastolische Anstieg ist wie in der ersten Aufnahme deutlich erhöht. Der diastolische Abfall zeigt plötzlich eine Ausbuckelung und hört dann bald auf. Hier setzt also der Krampf während des Abstroms in die rechte Kammer ein. Der Abstrom kommt dabei nicht recht zur Geltung. Bei der sofort vorgenommenen Wiederholung der zweiten Aufnahme (die ich aus Platzmangel hier nicht bringen kann), erschien auch im systolischen



Schenkel des Venenpulses eine deutliche Buckelbildung, deren Lage ungefähr der Mitte des Abfalls entspricht. Der Buckel im diasto-

Fall XIII.



Kurve 13 a.

Kurve 13 b.

lischen Abfall blieb derselbe. (Die Röntgenbilder zu den 3 Fällen von Herzkrampf, die nichts Besonderes zeigen, sind aus Platzmangel weggelassen worden. Bei einer späteren Aufnahme, als der Mann wieder



beschwerdefrei war, zeigte die Kurve wieder eine regelrechte Gestalt.) Ich habe schon in der Vorbesprechung darauf hingewiesen, daß die frühzeitig im systolischen Schenkel auftretende Ausbiegung in der Stromkurve der Jugularis gleichfalls auf Krampf hindeutet. In meiner Sammlung besitze ich hierfür noch mehrere Beispiele, die auch organisch Herzkranke betreffen (vgl. die Erläuterung bei der Hypertonie).

E. Die Füllung des Herzens und die Jugularstromkurve bei Stauung der rechten Kammer.

Wenn infolge Unfähigkeit der rechten Kammer, sich zu entleeren, ein beträchtliches Blutquantum in ihr zurückbleibt, so muß sich das sowohl in der diastolischen Kammerfüllung (im eigentlichen Wortsinn) als auch in der präsystolischen Kammerfüllung äußern. Beides wird sich gegenüber der Norm erheblich verändern müssen. Der diastolische Abstrom des Vorkammerblutes in die rechte Kammer, der, wie wir sahen, der Effekt der durch die Funktion der linken Kammer erzeugten Strombeschleunigung ist, wird stark erschwert oder ganz aufgehoben sein. Die Folge davon ist das Fehlen, Kleinwerden oder die starke Verflachung des diastolischen Abfalls in der Jugularstromkurve. Absolut beweisend für die Kammerstauung ist die Bildung eines Plateaus anstelle des diastolischen Abfalls. Denn dann kann sicher nicht der Einwand erhoben werden, der diastolische Abfall könne deshalb nicht zustande kommen, weil der diastolische Anstieg in dem nächsten Anstieg z. B. bei rascher Schlagfolge übergehe. Indessen ist dieser Einwand auch bei rascher Schlagfolge nicht berechtigt. Kurve 8 und Kurve 10 sind z B. Fälle mit beträchtlicher Schlagfrequenz und doch sind die diastolischen Abfälle sogar stark vertieft. (Vergl. hierzu auch das im Anfang der Vorbesprechung über den diastolischen Einstrom gesagte.) Der rechte Vorhof muß mit verstärkter Kraft seinen Inhalt in die gestaute Kammer pressen; d. h. der Vorhof übernimmt die Kammerfüllung allein, und diese geht in der Hauptsache präsystolisch vor sich. Solange sich der Vorhof vermöge seiner gesteigerten Kontraktionskraft seines Inhalts dabei zu entledigen vermag, kann er sich auch wieder in normaler Weise füllen, und der Jugularstrompuls weist in seiner Kurve die normale ventrikelsystolische Entleerung (systolischer Kollaps) auf. Die Vorhofschwankung wird erheblich größer als in normalen Kurven. Das mag zum Teil mit dem stärker gefüllten Venensystem zusammenhängen; in der Hauptsache aber liegt es an der gesteigerten Aktivität des rechten Vorhofs. Denn wie die nachfolgenden Kurven demonstrieren, ist in diesen Fällen auch die Vorhofschwankung im Elektrokardiogramm immer groß. Die gesteigerte Aktivität des rechten Vorhofs tritt aber auch in der Tonkurve oft zutage durch die Größenzunahme der Vorhofschwingungen.



Zu hochgradiger Stauung in der rechten Kammer kommt es einmal bei Enge des Pulmonalostiums, ferner beim Septumdefekt. Auch die Mitralstenosen führen sehr bald zu einer starken Belastung und Stauung der rechten Kammer. Fälle von Stauung der rechten Kammer habe ich in Einzelarbeiten bereits beschrieben (Lit.: Ein Fall von Mitralklappenfehler bei asthenischem Herzen mit im Venenpuls nachweisbarer Schwäche der rechten Kammer. Deutsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 42; Ein Fall von Endocarditis ulcerosa maligna mit im Venenpuls erkennbarer und durch die Autopsie bestätigten hochgradigen Stauung der rechten Kammer. Zeitschr. f. klin. Med. 88, H. 1 u. 2). Auf den letzteren Fall, in dem auch der Sektionsbefund das Ergebnis der Venenpulsregistrierung bestätigte, sei hingewiesen. Der erste Fall soll im Zusammenhang kurz mit angeführt werden.

Fall XIV.

Fritz Beel., 20jährig; als Kind stets schwächlich, mit 9 Jahren Gelenkrheumatismus; seitdem bei körperlichen Anstrengungen Herzklopfen und Atemnot. Infolge wiederholten Zusammenbruchs beim militärischen Ausbildungsdienst Überweisung am 10. VI. 1918 in die Beobachtungsabteilung der II. Med. Klinik.

Objekt. Befund: Mittelgroß, mangelhaft genährt, schwächlich, ausgesprochener asthenischer Habitus.

Herzbefund: Deutlicher Herzbuckel; Spitzenstoß im 5. und 6. Intercostalraum verbreitert sichtbar, reicht bis in die Papillarlinie; Dämpfungsgrenzen etwas verbreitert. Über der Herzspitze kurzes intensives systolisches Geräusch; daneben präsystolischer Vorschlag; zeitweilig deutliches Crescendogeräusch; stark klappender 2. Pulmonalton. Herzaktion nicht immer gleichmäßig, im allgemeinen aber ruhig 66—70 Schläge in der Minute. Blutdruck 105 i. Max., 75 i. Min.



Abb. XIV.

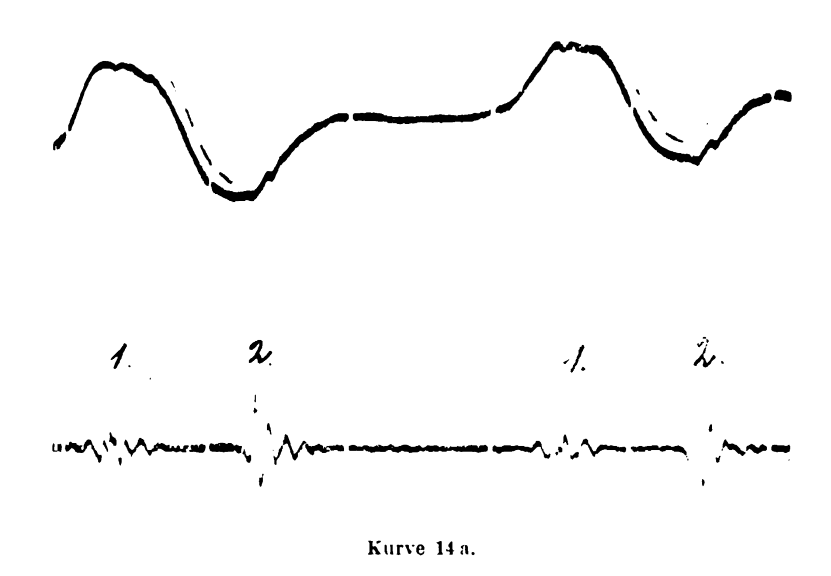
Herzfunktion: Schon bei den geringsten körperlichen Anstrengungen wird die schon in der Ruhe vorhandene Cyanose sehr stark; dabei tritt erhebliche Dyspnoe auf. Sonst fehlen Stauungserscheinungen völlig.

Die Röntgenuntersuchung (vgl. Abb. XIV) ergibt ein asthenisches, lang-



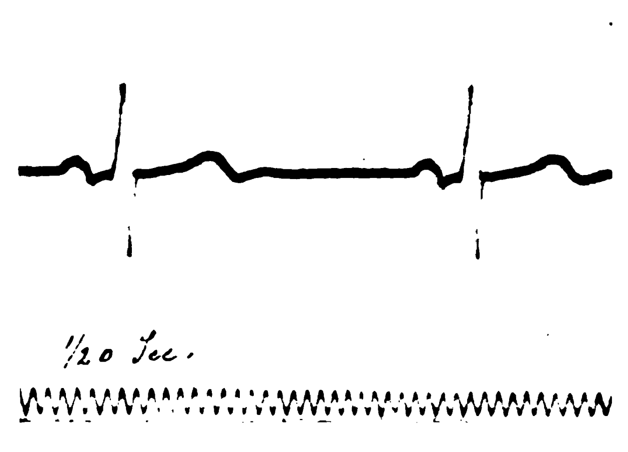
gestelltes, zweifellos nach rechts und links vergrößertes Herz mit starker Ausladung des Pulmonalbogens.

Klinische Diagnose: Mitalstenose und Insuffizienz bei asthenischem Herzen mit Schwäche der rechten Kammer.



Kurve 14 a.

Die Jugularstromkurve zeigt bei normaler systolischer Entleerung der Jugularis (Vorkammerfüllung) das völlige Fehlen des Abfalls in der Diastole und statt dessen ein langes Plateau als Ausdruck für die Stauung der rechten Kammer. Die diastolisch aufgehobene bzw. stark erschwerte Kammerfüllung geht in der Hauptsache präsystolisch, und zwar mit gesteigerter Vorhofaktivität vor sich. Die Vorhofschwankung erscheint darum erheblich größer als normal, wie das auch nach den vorangegangenen Bemerkungen nicht anders zu erwarten ist. Die gesteigerte Aktivität des rechten Vorhofs ist auch aus der elektrokardiographischen Kurve (14 b) zu ersehen (mit dem Appar. von Siemens u. Halske aufgen.). Daß der rechte Vorhof sich seines Inhalts kräftig und mit Erfolg entledigt, beweist ferner der Umstand, daß er sich in völlig



Kurve 14 b.
(Mit dem Apparat von Siemens u. Halske aufgenommen.)

normaler Weise wieder füllt (systolischer Kollaps), was ja nicht möglich wäre, wenn ein wesentliches Blutquantum in ihm zurückbliebe. In der Tonkurve sieht man außer dem systolischen Geräusch den verstärkten 2. Pulmonaliston, dagegen nicht den diastolischen Ruck, was sich aus dem Fehlen des diastolischen Einstroms erklärt.

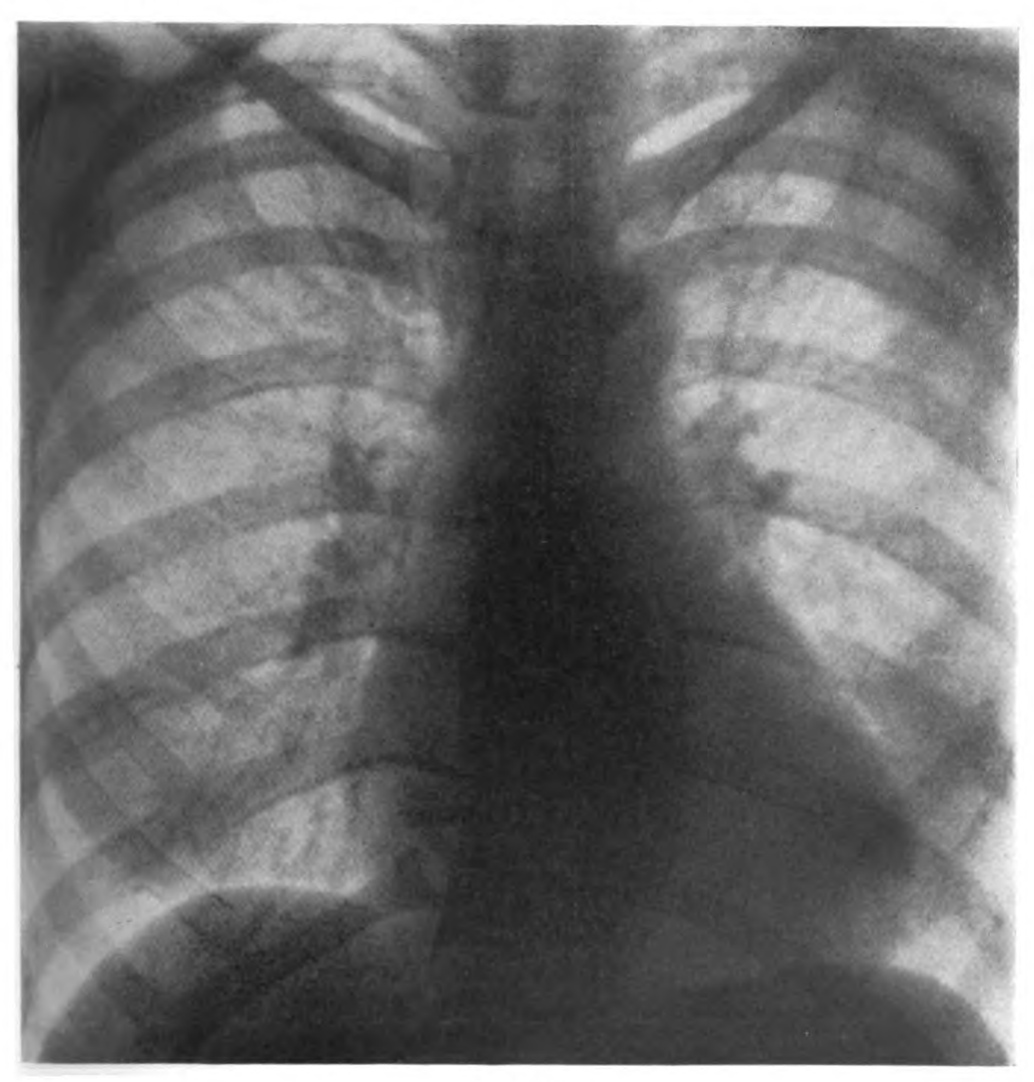


Abb. XV.

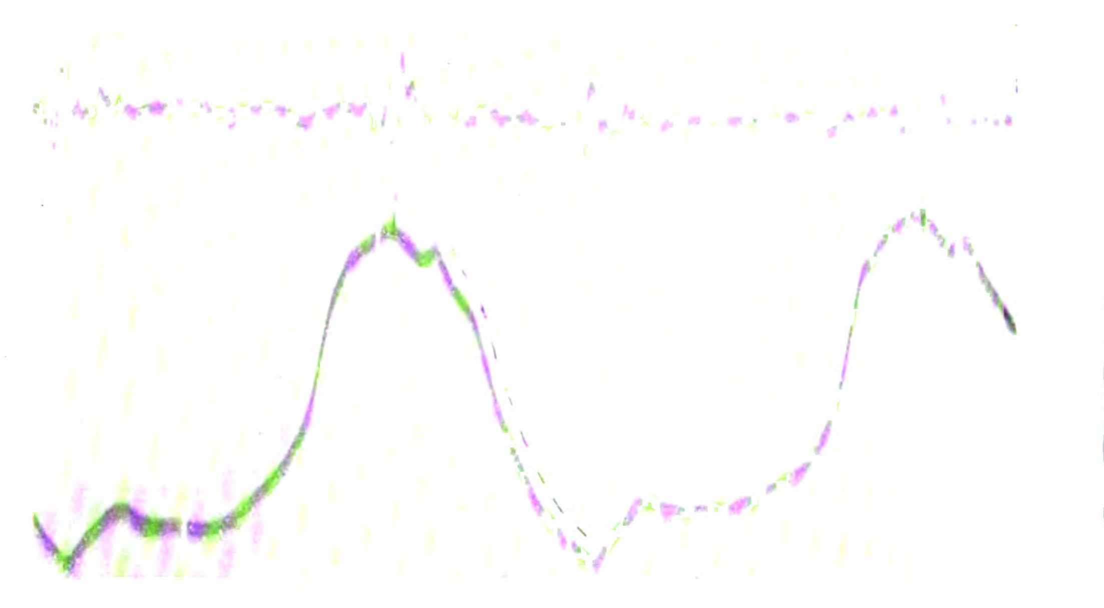
Fall XV.

Anna Klett., 39jährig; Körpergröße 1,64 m, Körpergewicht 58 kg; blaß, elend, grazil gebaut; mit 18 Jahren Gelenkrheumatismus, 1918 ein Rezidiv; seit Winter 1920 stärkere Atemnot und Herzbeschwerden.

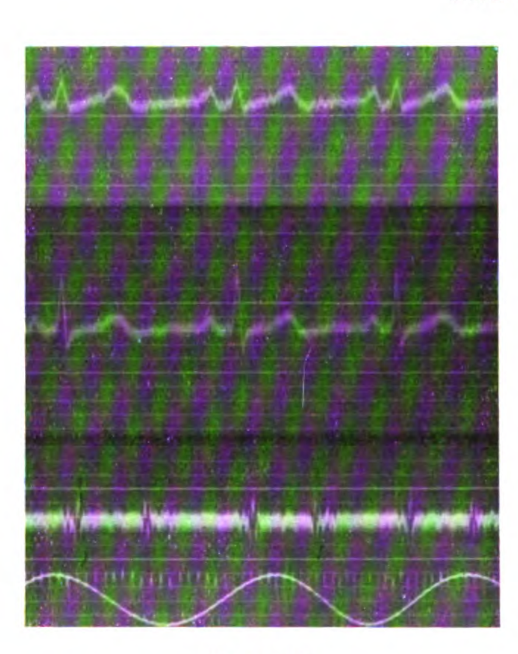
Herzbefund: Herz perkutorisch im ganzen vergrößert, besonders nach rechts. Über der Spitze systolisch-diastolisches Geräusch. Über dem Sternum diastolisches Geräusch, das einen mehr gießenden Charkter hat. Es wurde mit Rücksicht hierauf



neben dem Mitralvitium auch eine Aortenklappeninsuffizienz angenommen. Pulsfrequenz um 80 herum; Blutdruck 116 i. Max., 76 i. Min. Herzfunktion ungenügend; bei körperlichen Anstrengungen tritt starke Dyspnoe auf.



Kurve 15 a.



Kurve 15 b.

Das Röntgenbild zeigt ein im ganzen vergrößertes Herz, besonders nach rechts; deutliche Mitralkonfiguration, kein eigentliches Aortenherz.

Die kombinierte Jugularstrom- und Tonkurve zeigt folgendes: Man sieht in der Tonkurve — was man auscultatorisch nicht wahrnahm — einen deutlichen Schnapp, ferner ein Crescendo sowie ein diastolisches Geräusch, von dem Typ, wie man es graphisch meistens bei der Mitralstenose findet. In der Jugularstromkurve fehlt der diastolische Abfall fast völlig unter Plateaubildung als Ausdruck der bestehenden Stauung in der rechten Kammer. Die Vorkammer entleert sich gut, denn ihre Füllung geht in normaler ausgiebiger Weise vor sich (systolischer Kollaps). Im Zusammenhang damit ist die Vorhofschwankung groß als Ausdruck gesteiger-



ter Vorhofaktivität. Dem entspricht auch das, was die elektrokardiographische Kurve besagt. Hier ist die Vorhofzacke groß, die J-Zacke klein, wie überhaupt die Kurvenform durchaus der bei der Mitralstenose entspricht.

Fall XVI.

Paul Mor., 37 jährig; zur Begutachtung seines Herzleidens der Beobachtungsabteilung der Klinik überwiesen.

Abb. XVI a.

Befund: Körpergröße 1,65 m, Körpergewicht 55,8 kg; mittelkräftig, leidlicher Ernährungszustand. Hautfarbe blaß, Lippen cyanotisch, bei geringsten Anstrengungen und Aufregungen Dyspnoe.



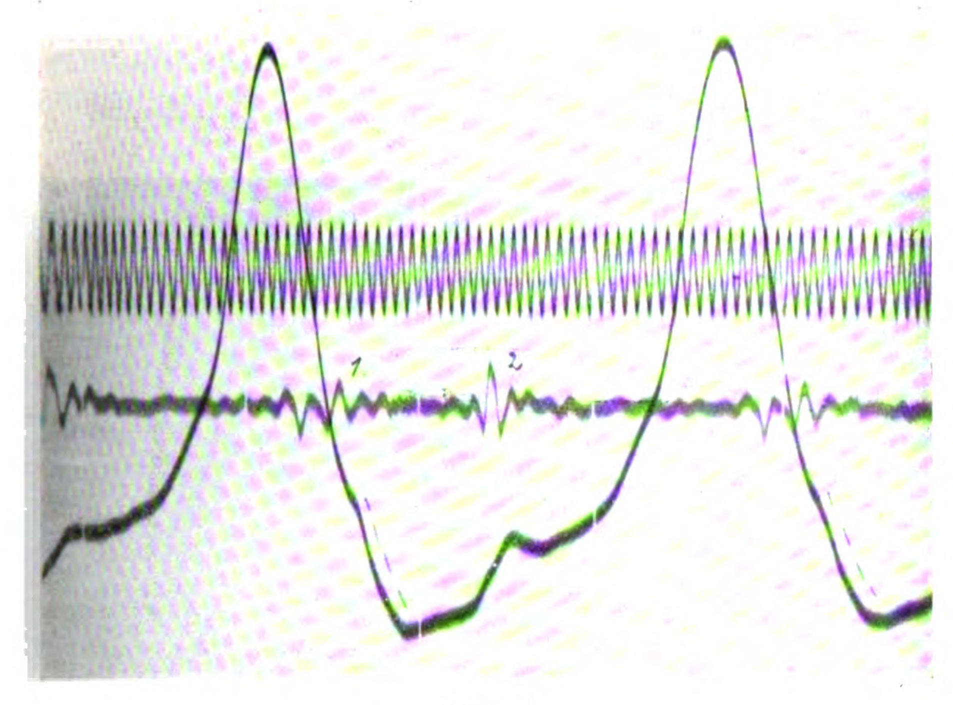
Herz: Dämpfung im ganzen verbreitert. Über der Spitze systolisches und diastolisches Geräusch; Aktion: zeitweise Extrasystolen; Pulsfrequenz 80 in der Ruhe; Funktion stark herabgesetzt. Blutdruck 132 i. Max., 97 i. Min.

Die Röntgenuntersuchung ergibt ein im ganzen stark vergrößertes und mitralkonfiguriertes Herz. Besonders ist auch die rechte Kammer (Abb. XVI b) stark vergrößert (2. schräger Durchmesser).

Abb. XVI b.

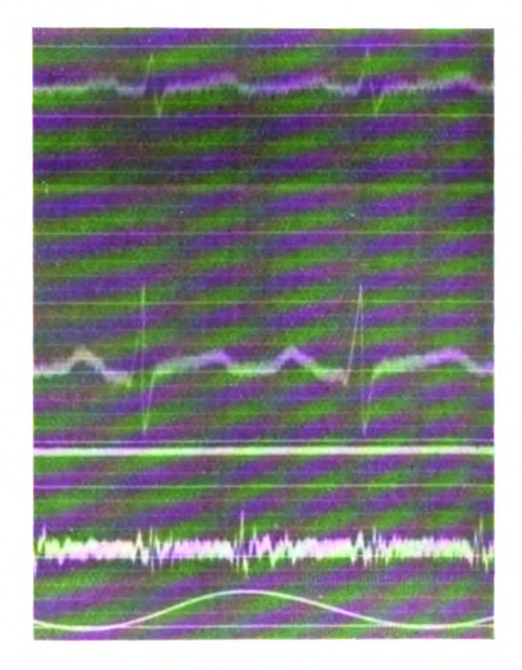
In der Jugularstromkurve (16a) fehlt, wie in den vorhergehenden Fällen, der Abfall in der Diastole völlig. Die rechte Kammer ist also stark gestaut, der rechte Vorhof arbeitet stark. Die präsystolische





Kurve 16 a.

Kammerfüllung geht aber mit Schwierigkeiten vor sich. Der rechte Vorhof kann sich trotz gesteigerter Arbeit nicht vollkommen entleeren; denn der systolische Abfall (Vorkammerfüllung) hört zu früh auf. Vergl. auch A. Weber: „Über den Venenpuls“ Berl. klin. Wochenschr. 1918 Nr. 25. Er ist verhältnismäßig kurz und stellt gewissermaßen nur die Verlängerung des Abfalls der Vorhofschwankung dar. In der elektrokardiographischen Kurve (16 b) ist die Vorhofzacke als Ausdruck der gesteigerten Vorhofaktivität gleichfalls stark ausgebildet.



Kurve 16 b.

Fall XVII.

Walter Schelp., 23 jährig. Körpergröße 1,60 m, Körpergewicht 63 kg. Der Untersuchte wurde vom 16. VI. bis 25. VI. 1921 auf der hiesigen Abteilung

zur Feststellung seines Herzleidens beobachtet. Er hatte schon früher immer mit Herzbeschwerden zu tun. Nach körperlichen Anstrengungen fiel ihm auf, daß seine Hände blau wurden, und daß sich Atemnot und Stiche in der Herzgegend einstellten. Den militärischen Dienst hat er nur mit großen Unterbrechungen und in leichten Stellungen versehen können.

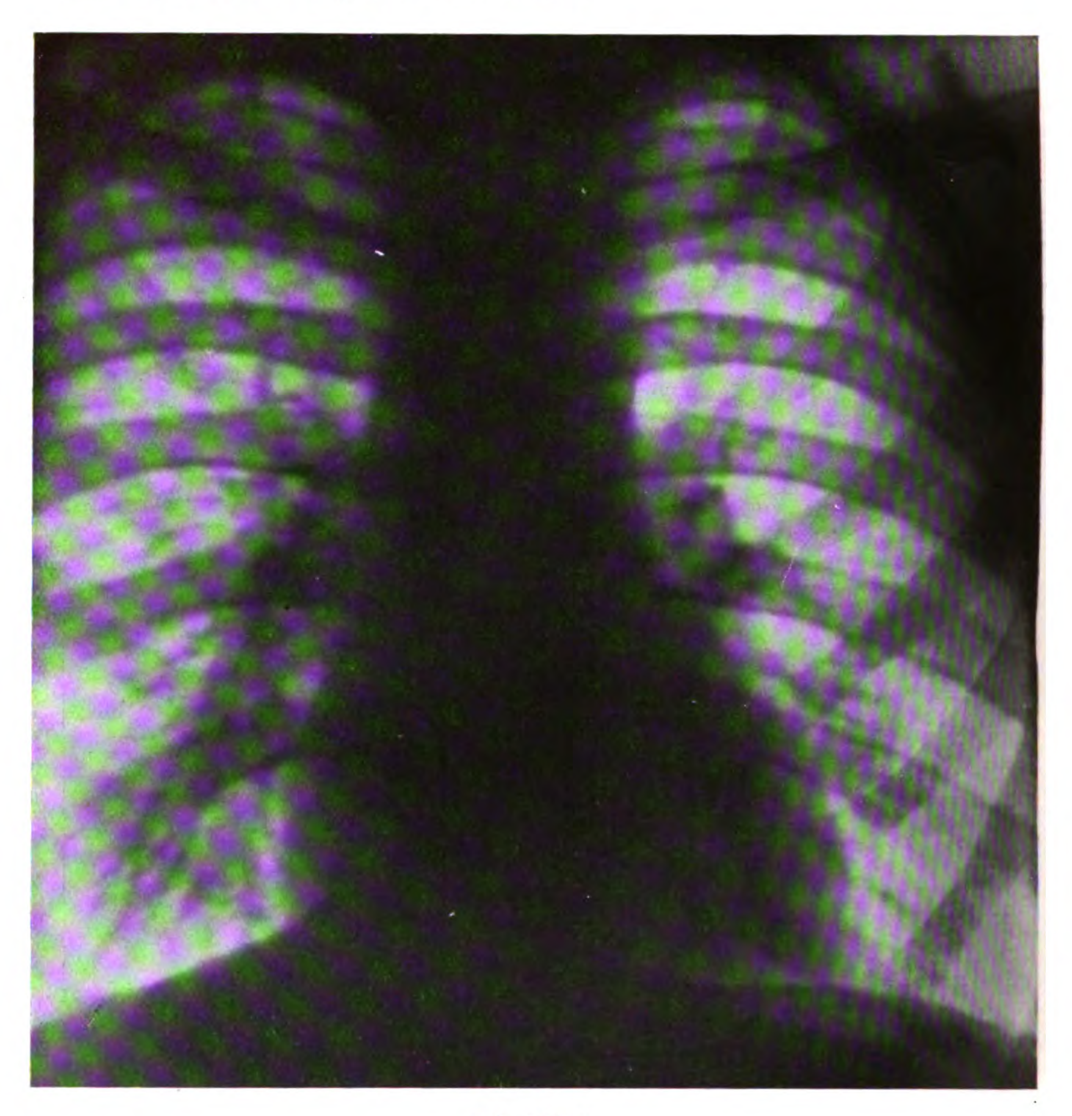


Abb. XVII a.

Befund: Die Inspektion ergibt eine Cyanose der distalen Teile, insbesondere der Lippen, Hände und Füße.

Herzbefund: Herzdämpfung im ganzen sowohl nach rechts wie nach links etwas vergrößert. Der Spitzenstoß liegt im 5. Intercostalraum, kaum außerhalb der Brustwarzenlinie. Die aufgelegte Hand fühlt über der Gegend der Pulmonalis ein in zwei Phasen abgesetztes Schwirren. An der Spitze ein systolisches Geräusch, neben dem der 1. Herzton hörbar ist. Über der Pulmonalis liegt das Punctum

maximum des Geräusches. Es hört sich abgesetzt an, ist sehr intensiv und lang anhaltend. Der Puls in der Ruhe beträgt 72, der Blutdruck 125 i. Max. und 72 i. Min. Bei körperlichen Anstrengungen (10 Kniebeugen) nimmt die bestehende Cyanose zu, und es tritt starke Atemnot auf.

Die Röntgenuntersuchung des Herzens ergibt bei ventro-dorsaler Aufnahme (Abb. XVII a) ein im ganzen etwas vergrößertes Herz. Die Aufnahme im 2. schrägen Durchmesser zeigt deutlich die stark vergrößerte rechte Kammer (Abb. XVII b).

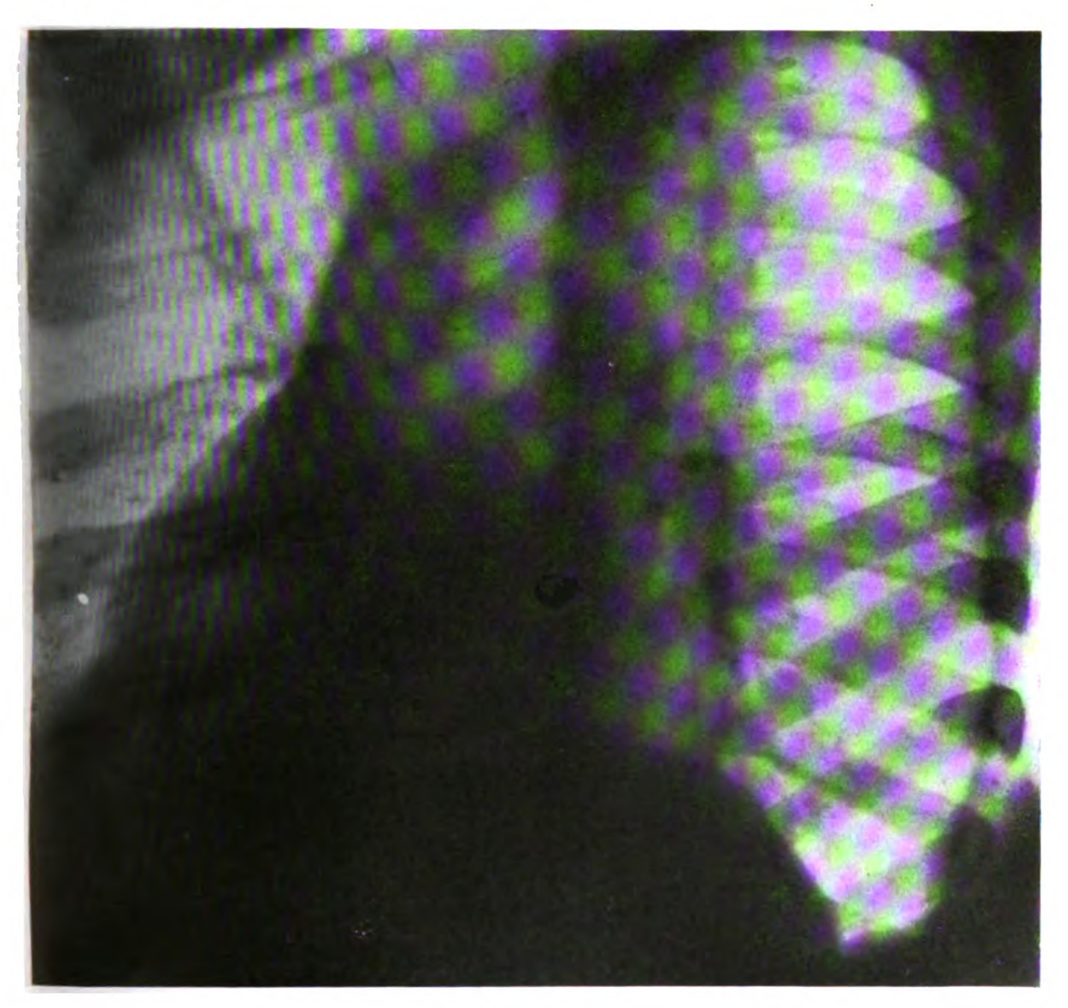
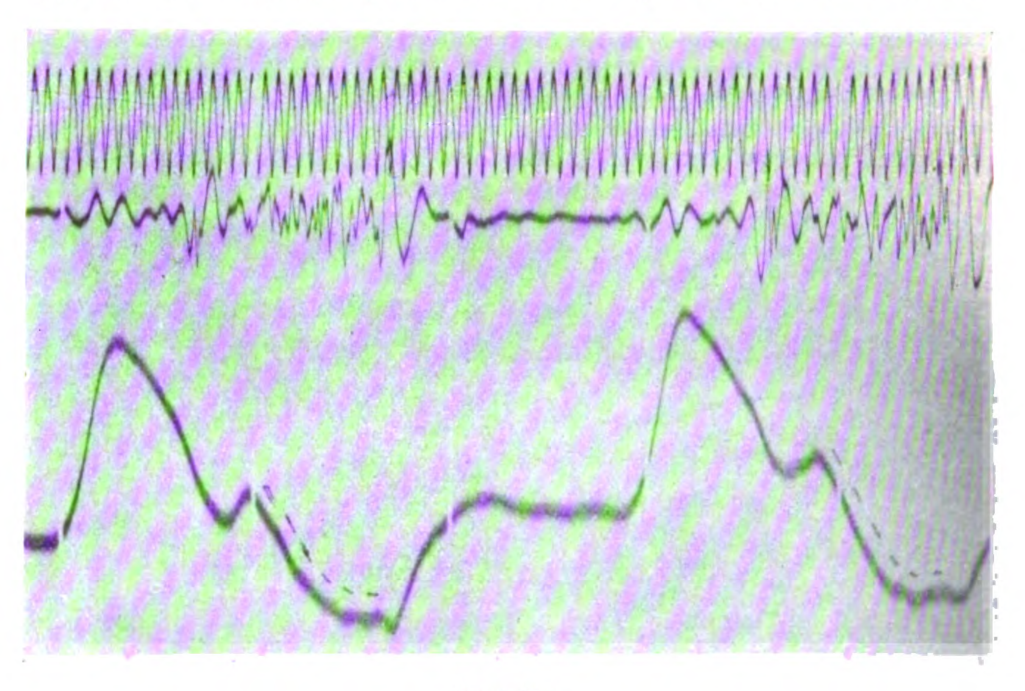


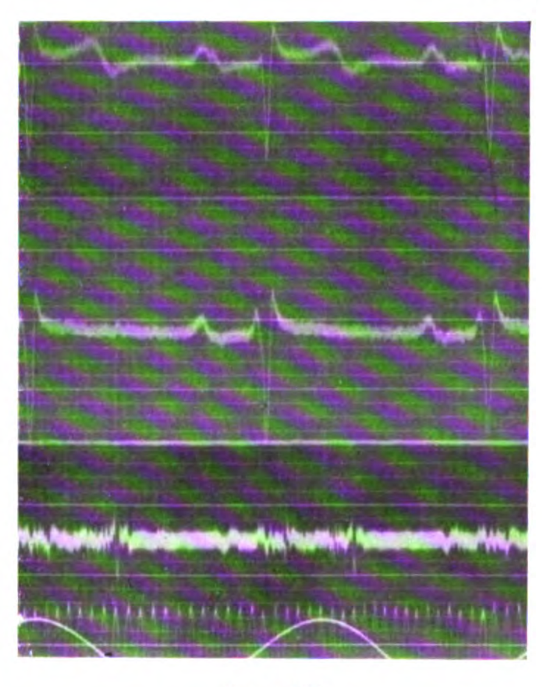
Abb. XVII b.

Klinische Diagnose: Pulmonalstenose, wahrscheinlich mit Ventrikelseptumdefekt. Die Beobachtung auf die letztere Komplikation hin konnte nicht abgeschlossen werden.

In der Jugularstromkurve fehlt der Abfall unter Plateaubildung in der Diastole vollständig als Zeichen hochgradigster Kammerstauung. Der Anstieg in der Diastole ist ziemlich hoch als Ausdruck einer guten Funktion



Kurve 17 a.



Kurve 17 b.

der linken Kammer. Der Abfall in der Systole ist vorhanden, er scheint aber kleiner als gewöhnlich, d. h. der Abstrom in die rechte Vorkammer verlangsamt sich früher als gewöhnlich (Stauung mäßigen Grades der rechten Vorkammer). Die rechte Vorkammer arbeitet mit verstärkter Kraft, die Vorhofschwankung des Venenpulses ist daher enorm hoch. Dementsprechend sieht man in der Tonkurve die Vorhofschwingungen sehr stark ausgebildet, sie erscheinen als abgesetztes Geräusch, gegenüber dem die ganze Systole ausfüllendenStenosengeräusch (vgl. auch meine Arbeit: Über die praktische Verwertung der Registrierung des Herzschalls. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **19**, H. 2. 1917). Die gesteigerte Vorhofaktivität zeigt auch das dem Fall beigegebene Elektrokardiogramm



(Kurve 17 b), in dem die Vorhofzacke in beiden Ableitungen stark ausgebildet ist.

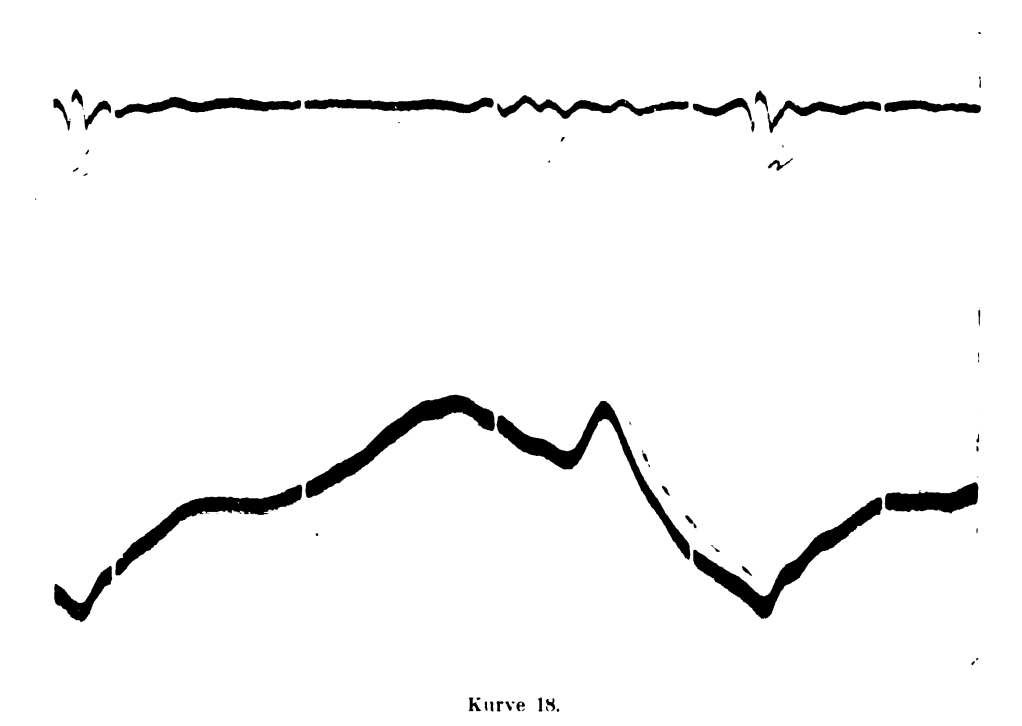
Fall XVIII.

Zum Schluß sei die Jugularstromkurve eines Falles von Myxödemherzen gebracht, auf dessen genaue Beschreibung hier aber verzichtet werden kann, da derselbe bereits von Zondek beschrieben wurde. (Lit.: Herm. Zondek, Herz und innere Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. **90**, H. 3 u. 4.)

Abb. XVIII.

Auch hier liegen die Verhältnisse geradeso wie in den anderen demonstrierten Fällen mit Kammerstauung; es fehlt der Abfall in der Diastole vollständig, statt dessen besteht ein Plateau, die Vorhofschwankung ist kräftig ausgebildet. Die systolische Entleerung der Vene (Füllung

des rechten Vorhofs) geht regelrecht vor sich. Der Stauung der rechten Kammer entsprechend erscheint diese, wie das beigegebene Röntgenbild im zweiten schrägen Durchmesser zeigt, deutlich vergrößert.



Kurve 18.

F. Die Füllung des Herzens und die Jugularstromkurve bei Stauung der rechten Vorkammer.

Solange der rechte Vorhof seine Funktion gut ausübt und seinen Inhalt in die rechte Kammer zu entleeren vermag (die präsystolische Kammerfüllung also gut funktioniert), kann sich die rechte Vorkammer auch in der normalen Weise wieder füllen, bzw. die systolische Entleerung aus der Jugularis regelrecht vor sich gehen. Sobald aber die Vorhofmuskulatur schwach wird oder gelähmt ist, kann sich der Vorhof seines Inhalts nicht entleeren; er bleibt voll; es resultiert eine Vorkammerstauung, die die normale systolische Entleerung aus der Jugularis unmöglich macht; es kommt zum positiven Venenpuls.

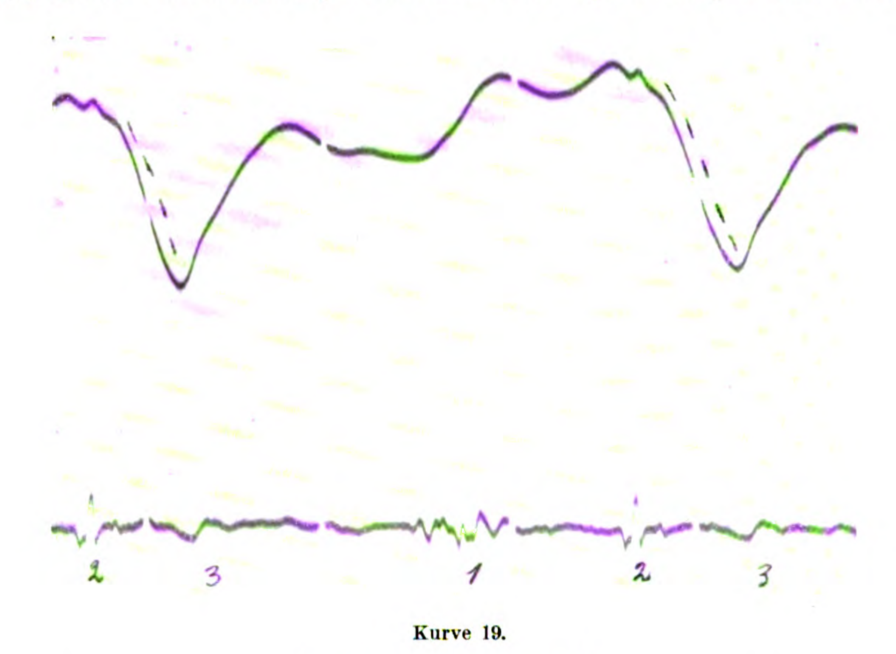
Schwäche oder Lähmung der Vorhofmuskulatur ist nicht etwa eine Folgeerscheinung fortschreitender Zirkulationsstörung in dem Sinne, daß im Anschluß an Kammerschwäche schließlich auch die Vorhofmuskulatur infolge ihrer gesteigerten Inanspruchnahme erlahmt. Wenn das der Fall wäre, so würde das das Aufhören der Zirkulation bedeuten. Das ganze rechte Herz würde seine Tätigkeit einstellen. Ein Venenpuls käme dabei überhaupt nicht zustande. Selbstverständlich nicht um diesen dem Vorstadium zum Exitus identischen Hergang kann es sich



bei Vorhoflähmung mit positivem Venenpuls handeln, vielmehr ist letzteres der Ausdruck einer Erkrankung des Vorhofs eigener Art, die in einer Affektion der reizbildenden Zentren besteht. Die rechte Kammer kann dabei ganz gut oder relativ gut arbeiten, trotz der in solchen Fällen bestehenden perpetuierlichen Arhythmie. Auf diese bekannten Dinge soll hier nicht weiter eingegangen, sondern nur betont werden, daß der positive Venenpuls lediglich der Ausdruck hochgradiger Vorhofstauung ist.

Eine Erscheinung jedoch beim positiven Venenpuls bedarf der Erörterung, nämlich der hierbei stets zutage tretende stark ausgebildete diastolische Abfall in der Jugularstromkurve. Wie erklärt sich der vertiefte diastolische Abfall beim positiven Venenpuls? Kann ihm eine verstärkte Beschleunigung infolge verstärkter Funktion der linken Kammer zugrunde liegen? Das ist ausgeschlossen, wenigstens dann, wenn die linke Kammer selbst leistungsschwach ist. In diesen Fällen pflegt das Herz stark hypertrophiert und dilatiert zu sein und zeigt dann eine große Formfestigkeit. Formfeste Herzen sind aber auch formelastisch, d. h. sie können sehr wohl beim Übergang in die Diastole nicht nur durch den eigentlichen Erschlaffungsvorgang, sondern auch elastisch sich erweitern, was mit dem Vermögen, Blut anzusaugen, identisch ist A. Weber hat in seiner bereits zitierten Arbeit als Grund für das Bestehen einer elastischen Diastole unter anderem auch den tiefen diastolischen Abfall beim positiven Venenpuls geltend gemacht. Tatsächlich ist eine andere Erklärung für diese Erscheinung kaum möglich. Daß nämlich eine verstärkte Strombeschleunigung durch die Funktion der linken Kammer dem vertieften diastolischen Abfall zugrunde liege, dagegen spricht der Umstand, daß der diesem Abfall vorangehende Anstieg beim positiven Venenpuls in ausgesprochenen Fällen dieser Art entweder ganz fehlt oder außerordentlich klein ist. Wäre die Verstärkung der Strombeschleunigung das ursächliche Moment für den vertieften diastolischen Abfall, so müßte der Anstieg ebenfalls groß, wenigstens aber doch deutlich vorhanden sein. Zwar gibt es Übergangsfälle zum positiven Venenpuls, wo auch der Anstieg deutlich ist, die Strombeschleunigung also eine Rolle spielen muß; aber in ausgebildeten Fällen mit positivem Venenpuls, in denen sich ein systolisches Plateau in der Kurve ausbildet, ist der Anstieg stets klein oder fehlend. Es ist also durchaus die Annahme berechtigt, daß in solchen Fällen wirklich eine Aspiration durch elastische Kammerdiastole stattfindet. Kurve 19 zeigt ein Beispiel dieser Art.





Kurve 19.

Zusammenfassendes.

In die Art und Weise, wie sich unter normalen und pathologischen Verhältnissen das rechte Herz füllt, gewährt die Jugularstromkurve, kombiniert mit dem Phono- bzw. Kardiophonogramm einen klaren Einblick. Es läßt sich die Füllung der rechten Vorkammer einerseits und die Füllung der rechten Kammer andererseits jede für sich getrennt genau beurteilen.

A. Vorkammerfüllung.

Die normale Vorkammerfüllung äußert sich durch die in der Stromkurve kenntliche normale ventrikelsystolische Entleerung der Jugularis (systolischer Venenkollaps), wobei entweder kaum eine oder nur eine kleine systolische Ausbuckelung am Ende der Senkungslinie auftritt als Ausdruck der nachlassenden Saugkraft der Kammern und der beginnenden Anfüllung des rechten Vorhofs.

Die Vorkammerfüllung wird erschwert oder aufgehoben, wenn sich der Vorhof seines Inhalts nur teilweise oder gar nicht zu entledigen vermag. Im ersteren Fall hört die Füllung (systolischer Kollaps in der Stromkurve) frühzeitiger auf als in normalen Fällen. Im letzteren Falle kommt überhaupt kein systolischer Kollaps in der Stromkurve der Jugularis zustande, weil die rechte Vorkammer infolge ihrer völligen Unfähigkeit, sich zu entleeren, voll bleibt. Es pflegt sich in der Kurve vielmehr ein systolisches Plateau auszubilden; es kommt zum positiven Venenpuls.

Die Vorkammerstauung durch Lähmung der Vorhofmuskulatur ist nicht etwa eine Folge fortschreitender Wirkung im Anschluß an Kammerstauung, sondern eine Erkrankung der mit der Vorkammermuskulatur in Zusammenhang stehenden reizbildenden Zentren.



Die Vorkammerfüllung kann auch erschwert werden durch einen Krampf, was sich in einer schon früh auftretenden Verbiegung der ganzen systolischen Senkungslinie ausdrückt.

B. Kammerfüllung.

Bei der Füllung der rechten Kammer muß unterschieden werden zwischen der diastolischen Füllung im eigentlichen Wortsinn und der präsystolischen durch die Vorhofkontraktion erzeugten Füllung.

Die diastolische Kammerfüllung erfolgt mit einer Beschleunigung, die dem in die rechte Vorkammer durch die Funktion der linken Kammer beförderten Venenblute proportional ist.

Diese Beschleunigung nimmt zu oder ab mit der Stromgeschwindigkeit des in die rechte Vorkammer gesaugten Blutes. An der Strombeschleunigung kann daher die Funktion der linken Kammer beurteilt werden. Da die Ausdehnung des diastolischen Abfalls in der Jugularstromkurve dem Grade der Beschleunigung entspricht, so bietet die Ausdehnung des Abfalls einen Anhalt für die Funktion der linken Kammer, vorausgesetzt, daß die rechte Kammer gut arbeitet.

An der venösen Abstrombeschleunigung und Kammerfüllung nimmt das Dehnungsvermögen der Herzwand wesentlich teil.

Bei normaler systolischer Zusammenziehung und normaler Exkursionsbreite ist die dem in die rechte Vorkammer beförderten Blute erteilte Strombeschleunigung mittelmäßig. Der Einstrom erfolgt daher mit mittlerer Kraft, was sich in der Jugularstromkurve an dem gegenüber dem systolischen relativ kleineren Abfall in der Diastole ausdrückt.

Ermöglicht wird der diastolische Einstrom durch die Erschlaffung der Kammermuskulatur, wodurch dem Vorkammerblut, das kammerwärts weiter zu strömen bestrebt ist, freie Bahn gegeben wird.

Mit dem Moment, in dem der höchste Grad der Erschlaffung erreicht ist, hört die freie Bahn für das in die Kammer einströmende Blut auf. Dieses muß sich den Weg jetzt selbst schaffen und findet plötzlich Widerstand an der Kammerwand.

In der nun beginnenden Pause kann — wenn überhaupt — nur sehr langsam Blut in die Kammer abfließen, weil mit der passiven Dehnung der Kammerwand eine Arbeitsleistung für das einfließende Blut eintritt.

Die im Augenblick maximalster Erschlaffung eintretende Schockwirkung gegen die Kammerwand drückt sich im Phono- bzw. Kardiophonogramm oft als eine einzelne Zacke oder ein Knick aus.

Diesen Bewegungsvorgang nenne ich „diastolischen Ruck“.

Er zeigt den Höhepunkt der Erschlaffung bzw. den Anfang der Pause an und umgrenzt mit dem 2. Herzton zusammen die Erschlaffungsperiode, die im Mittel $^2/_{10}$ Sekunden beträgt.

Kurz vor Beginn der diastolischen Kammerfüllung also im Beginn



der Diastole wird der Venenblutstrom, und zwar in der sogenannten Verharrungszeit dadurch unterbrochen, daß das Atrio-ventrikularseptum nach oben rückt und so Vorhof- und Veneninhalt komprimiert, was zu einer Anstauung der Jugularis führt. Die Größe der Anstauung hängt ab von der Beschleunigung des venösen Abstroms und der Größe der stromhemmenden Kraft (arterielle Rückstauung + Druck durch Verschiebung der Kammerbasis). Beide Komponenten hängen aber von der Funktion im wesentlichen der linken Kammer ab. Die Ausdehnung des Anstiegs im ganzen ist daher im wesentlichen als Funktion der linken Kammer zu bewerten.

Das am Ende der Pause noch in der Vorkammer befindliche Blut wird durch die Zusammenziehung des Vorhofs in die Kammer entleert (präsystolische Kammerfüllung). Die Zusammenziehung der rechten Vorkammer ist unter normalen Verhältnissen mittelkräftig, kenntlich an der mittelkräftigen, präsystolischen Anstauung in der Jugularstromkurve.

Wenn die Beschleunigung des Venenblutstroms verstärkt wird infolge verstärkter Saugkraft der Kammern oder infolge abnormer Nachgiebigkeit der Herzwandung bei schlechtem Tonus, so fällt der diastolische Abfall in der Jugularstromkurve verlängert aus. Die verstärkte Saugkraft äußert sich dabei ferner infolge der größeren Exkursionsbreite des Herzens in einem erhöhten Anstieg in der Diastole; die abnorm große Nachgiebigkeit der Herzwand beim dauernd weichen schlaffen Herzen mit geringer Exkursionsbreite in einem kleineren oder normal großen diastolischen Anstieg. Dazwischen gibt es Übergänge.

Bei Schwäche der rechten Kammer mit konsekutiver Stauung wird der diastolische Einstrom erschwert oder aufgehoben. In der Stromkurve der Jugularis ist dann der diastolische Abfall entweder verkümmert, verflacht oder ganz fehlend, und zwar dauernd gegenüber dem durch den vorübergehenden Krampf bedingten gleichen Veränderungen. Beweisend für die Kammerstauung ist das Plateau das sich in der Kurve anstelle des Abfalls bildet.

Die Füllung der rechten Kammer geht in solchen Fällen nur präsystolis h vor sich durch die gesteigerte Aktivität der rechten Vorkammer, in der Stromkurve der Jugularis kenntlich an der großen Vorhofschwankung. Ist die Funktion der linken Kammer dabei gut, so äußert sich das in dem erhöhten diastolischen Anstieg.

Ist die Strombeschleunigung infolge mangelhafter träger Zusammenziehung der linken Kammer gegenüber der Norm herabgesetzt, so wird in der Stromkurve der Jugularis der diastolische Anstieg sowie der diastolische Abfall klein.

Der stark vertiefte diastolische Abfall in der Jugularstromkurve bei sehr kleinem oder fehlendem diastolischem Anstieg kommt nur beim



chronisch hypertrophierten und dilatierten Herzen mit positivem Venenpuls vor. Da eine Verstärkung der Strombeschleunigung in diesen Fällen infolge gleichzeitig bestehender Leistungsherabsetzung der linken Kammer nicht anzunehmen ist, kann als ursächliches Moment für den vertieften diastolischen Abfall in der Jugularstromkurve kaum etwas anderes als die elastische Kammerdiastole in Betracht kommen.

Kritisches zur Methode der Venenpulsregistrierung.

Die von mir ausgearbeiteten und angewandten Methoden der Venenpuls- und Herzschallregistrierung sind in meinen früheren Veröffentlichungen, insbesondere in meiner Monographie genau beschrieben worden.

Auf die Methode der Venenpulszeichnung muß ich aber an dieser Stelle kritisch eingehend zurückkommen, weil sie von gewisser Seite zum Gegenstand unberechtigter abfälliger Kritik gemacht worden ist. Zwar habe ich die betreffenden Angriffe eingehend abgewiesen (Lit.: 1. Venenpuls und Herztöne. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 31; 2. Zur Funktionsprüfung des Herzens mit Hilfe des Venenpulses. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **19**, H. 1. 1917; 3. Zur Registrierung des Venenpulses. Ebenda **20**, H. 3. 1919), jedoch halte ich es für zweckmäßig, die Dinge hier im Zusammenhang zu erörtern, zumal meine Entgegnungen nur in sporadischen, zeitlich weiter auseinander liegenden Abhandlungen erscheinen konnten.

Die erwähnten Angriffe zielen auf den Versuch ab, die Überlegenheit der O. Frankschen Methode gegenüber meinem Venenpulsregistrierverfahren darzutun. Sie laufen also auf einen kritischen Vergleich dieser beiden Zeichenmethoden aus, wobei die Anhänger des O. Frankschen Verfahrens deshalb zu dessen Gunsten urteilen, weil es auf Grund theoretischer Durchrechnung aufgebaut sei.

Um den Dingen kritisch auf den Grund zu gehen, seien die beiden Methoden ihrem Prinzip nach kurz einander gegenübergestellt.

Die Apparatur nach O. Frank besteht bekanntlich aus 3 Teilen: 1. einer Vorrichtung zur Abnahme der Pulsbewegung (Sender), 2. der Zeichenkapsel (Empfänger) und 3. einem beide Teile miteinander verbindenden Transmissionsschlauch zwecks Übermittelung der Pulsbewegung auf die Zeichenkapsel.

Diese letztere hat O. Frank auf Grund theoretischer Durchrechnung konstruiert. Der andere Teil der O. Frankschen Methode, nämlich der Pulsabnehmer (Spender) entbehrt einer solchen Durchrechnung und läßt sie auch gar nicht zu, denn der Spender kann die Bewegung nicht frei abnehmen, sondern nur in Berührung mit der pulsierenden Stelle, wobei der Grad der Berührung von Fall zu Fall Variationen unterworfen ist.

Um das deutlicher zu zeigen, stelle man sich zunächst die Abnahme des Druckpulses der Radialis mit O. Franks Methode vor, wobei das geschlossene Ende des die Bewegung übertragenden Schlauches mit Hilfe einer durch Schraubenregulierung betätigten Pelotte auf das Gefäß aufgedrückt wird. Dieser Belastungsdruck ist in den verschiedenen Fällen ungleich, je nach der Dicke der durch den Pelottendruck zu überwindenden Weichteilmasse (Haut, Fett) einerseits sowie andrerseits der Gefäßwandspannung.

Diese unbekannte, im Einzelfall verschiedene, rechnerisch nicht ermittelbare Größe braucht jedoch die Richtigkeit der Druckpulsabnahme der Arterie nicht zu

stören, sofern nur der genügende Belastungsdruck zur Überwindung der Weichteil- und Gefäßwandspannung angewandt ist, was an dem Optimum der von der Zeichenkapsel gegebenen Ausschläge beurteilt zu werden pflegt.

Ganz anders liegen aber die Verhältnisse beim Venenpuls.

Der Venenpuls ist kein Druckpuls, sondern ein Volum- und Strompuls, dessen Pulsationen man im Gegensatz zum arteriellen Puls mit dem tastenden Finger nicht oder kaum wahrnimmt, dessen Kaliberschwankungen aber man um so deutlicher sieht. Die Druckänderungen in der Jugularis sind äußerst gering. — Die durch die Stromänderungen erzeugten Volum- oder Kaliberschwankungen dagegen enorm.

Es handelt sich also um einen anderen Bewegungsvorgang wie beim Druckpuls, bei dem die Kaliberschwankungen erheblich zurücktreten.

Die Methodik muß daher anstreben, die durch Füllung und Entleerung erzeugten Kaliberschwankungen, d. h. das Spiel des behinderten oder verstärkten Blutabstroms aus der Jugularis nach dem Herzen getreu abzunehmen und aufzuschreiben.

Beim Verfahren von O. Frank wird eine 3 cm im Durchmesser haltende Pelotte, die mit dünner Gummihaut überzogen und an einem soliden Gestänge fixiert ist, zur Abnahme des Jugularvenenpulses verwendet.

Im allgemeinen ist dieser oder ähnlichen Abnehmevorrichtungen (Spendern) gemeinsam, daß sie nur unter Anwendung von Druck gegen die Jugularis geführt werden können.

Das Verfahren trägt also dem Wesen des Venenpulses als Volumpuls eigentlich nicht Rechnung. Denn gerade das, was bei der Abnahme des arteriellen Druckpulses notwendig ist, die Anwendung eines gewissen Außendrucks mit der Pelotte zur Ausschaltung der Wirkung der Weichteil- und Gefäßwandspannung muß beim Volumpuls der Jugularis vermieden werden, auf deren Wandexkursionen abzunehmen es gerade ankommt.

Dazu kommt, daß bei diesem nach Art der Druckpulsverzeichnung angewandten Abnahmeverfahren der auf die Jugularis ausgeübte Druck eine unbekannte und von Fall zu Fall — ja sogar bei ein und derselben Aufnahme, wie noch zu zeigen sein wird — veränderliche, rechnerisch nicht ermittelbare Größe darstellt.

Denn die gegen die Vene geführte und außerhalb der Vene an einem soliden Gestänge fixierte Pelotte liegt mit ihrer Membrane der an- und abschwellenden Vena jugularis naturgemäß nicht gleichmäßig fest an. Die Membrane ist im Zustande stärkster Ausdehnung des Gefäßes stärker durchgebogen, gespannter und belastet den Veneninhalt dadurch stärker, als das z. B. im Zustande größter Abschwellung des Gefäßes der Fall ist. Die Rückwirkung der Membranspannung auf den Inhalt der Vene ändert sich dementsprechend.

So viel dürfte nach dem Gesagten sicher sein, daß das Abnehmeverfahren der Schwankungen der Jugularis nach O. Franks Methode rechnerischer Grundlage entbehrt.

Auch die Modifikation von Straub, das in der Anmodellierung von Stentsmasse an das Halsgebiet besteht, unter Freilassung eines kleinen über der Vene gelegenen Raumes, in dem diese pulsiert, ist schon deshalb unzweckmäßig, weil durch die damit verbundene Beengung des gesamten Venengebiets am Halse von vornherein abnorme Verhältnisse geschaffen werden, aus denen Beeinträchtigungen des Stromverlaufs resultieren müssen.

Straub bestreitet zwar neuerdings (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, H. 3/4. 1920: Kritisches über den Venenpuls), daß das Venengebiet gedrückt werde, weil die Stentsmasse nur an der Clavicula, dem Rande des Trapezius und Sternocleidomastoideus gestützt sei. Aber abgesehen davon, daß die genannten Muskelränder keine feste Stütze abgeben können, irrt Straub in seiner Annahme, daß



das Venengebiet deshalb nicht gedrückt werde. Dem empfindlichen oberflächlichen Venengebiet genügt hierzu das Anliegen der Masse an der Haut selbst dann, wenn die Masse anderweitig wirklich gestützt ist.

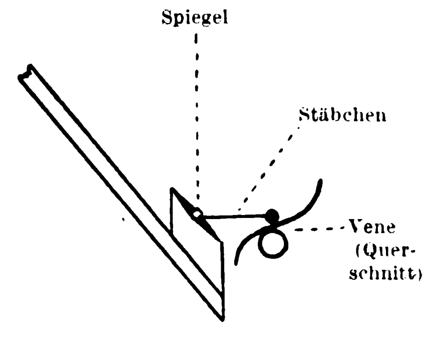
Jeder kennt das Gefühl der Beengung am Halse beim Tragen eines nicht genügend weiten Kragens. — Die Stentsmasse jedoch muß doch wohl bei Straubs Methode bis auf den kleinen freibleibenden Kapselraum mit der übrigen Haut abschließen. Was also im freien Kapselraum pulsiert, ist der Ausdruck einer bereits künstlich beeinflußten Strömung. Ohne weiteres kann die Vene, die sich z. B. infolge eines Vorgangs bei der Herzrevolution anstauen müßte, durch die Stentsmasse in ihrer Kaliberausdehnung beengt werden, was außerdem noch zu einer Rückwirkung auf den Inhalt der Jugularis führt, ebenso wie der Umstand, daß die im Kapselraum frei pulsierende Vene sich am Rande der Kapsel mehr oder weniger staut, je nach der Volumänderung, die sie durchmacht. Die dadurch bewirkten Fehler im Stromverlauf können rechnerisch nicht ermittelt werden.

Es kommt alles darauf an, daß die Strömungen in der Jugularis so abgenommen werden, wie sie in Wirklichkeit verlaufen, und daß die Abnahmemethodik selbst keine Änderungen im natürlichen Stromverlauf setzt.

Es sei nun kurz das von mir angegebene Verfahren zur Gegenüberstellung des O. Frankschen skizziert. Ich habe dasselbe zuerst 1910 kurz beschrieben. Zu seiner Ausarbeitung waren die Gründe maßgebend, die ich gegen die Verwendung von Pelotten, Membranen, überspannten Trichtern usw. bei der Venenpulszeichnung in meinen vorangegangenen Ausführungen erörtert habe. Der Umstand, daß Straub neuerdings angibt, ich hätte diese Gründe von ihm übernommen, ist daher ziemlich belanglos.

Meine Methode lehnt sich an das von v. Czermak und Bernstein verwendete der Haut über dem Gefäß aufgeklebte Spiegelchen an, wobei dieses von den Pulsationen in Bewegung gesetzt, seine eigene Kante als Drehachse benutzt.

Man wird zugeben müssen, daß dieses Verfahren des direkt aufgeklebten Spiegelchens (das ein äußerst geringes Gewicht hat) für die Verzeichnung von Volumschwankungen außerordentlich vorteilhaft ist. Das Spiegelchen muß ja alle Kaliberschwankungen getreu mitmachen. Nach dem früher Gesagten erscheint jede Erläuterung hierzu überflüssig. Leider ist nun das Verfahren des direkt aufgeklebten Spiegelchens praktisch deshalb unbrauchbar, weil die Einstellung der Drehachse, was jedesmal von Fall zu Fall geschehen müßte, sehr schwierig ist, ebenso wie die Dirigierung des am Spiegelchen reflektierten Strahls. Diese Schwierigkeiten machen die Kombinierung mit der durchaus notwendigen Herzschallverzeichnung undurchführbar.



Mein eigenes Verfahren nun umgeht die Schwierigkeiten des v. Czermak-Bernsteinschen Spiegelchens und wahrt dabei alle Vorteile dieser Methode.

Es unterscheidet sich von dem v. Czermak-Bernsteinschen dadurch, daß das Spiegelchen um eine ein für allemal feste, äußerst feine Achse schwingt. Es ist auf der Vorderfläche der Achse befestigt. Die Mitte der Achse ist durch ein starres Stäbchen mit der Haut über der Jugularis fest verbunden (vgl. die schematische Zeichnung).

Das Stäbchenende hebt und senkt sich mit der an- und abschwellenden Vene, wobei das an der Welle befestigte Spiegelchen die Bewegung in verkleinertem Maße mitmacht. Der am Spiegel reflektierte Lichtstrahl zeichnet die Bewegung



vergrößert auf. Verstellvorrichtungen nach allen Richtungen ermöglichen leicht die Einstellung des Strahls.

Als Maßstab für die Beurteilung der Methode kann nicht der kritische Vergleich mit anderen Systemen hinsichtlich ihrer Eignung zur Verzeichnung von Bewegungsvorgängen überhaupt — angelegt werden, sondern nur für die Verzeichnung des Venenpulses. Wenn man sie mit dem O. Frankschen Verfahren der Venenpulszeichnung vergleichen will, so kann der Vergleich nur den Teil der O. Frankschen Einrichtung betreffen, der zur Abnahme des Pulses dient, also den Spender, auf den sich meine vorangegangenen Bemerkungen beziehen.

Von vornherein scheidet für den Vergleich die Franksche Kapsel (der Empfänger) aus.

Wie verhält sich nun meine Abnehmevorrichtung im Vergleich zu der beim O. Frankschen Verfahren?

Zunächst fällt bei meinem Verfahren die Lufttransmission fort — denn der Abnehmer zeichnet gleichzeitig selbst —; es brauchen also die Kaliberschwankungen der Jugularis nicht erst in Druckwellen umgesetzt werden (ebenso wie beim v. Czermak-Bernsteinschen Spiegelchen).

Ein nennenswerter Druck auf die Vene wird nicht ausgeübt; die Belastung ist minimal.

Das Gewicht beträgt beispielsweise bei 4 cm Länge des aus einem Halm gefertigten und am Ende mit einem Holundermarkkügelchen verdickten Stäbchens 0,0035 g. Zur Verbindung mit der Haut über der Vene eignet sich eingedicktes Zedernholzöl. Zwecks Regulierung der Lichthebelausschläge lassen sich Stäbchen verschiedener Länge verwenden. Die Belastung ändert sich praktisch nicht bei den Füllungsschwankungen, darum sind Rückwirkungen auf Inhalt und Stromverlauf weniger zu befürchten als bei der Pelotten- oder der Straubschen Anordnung. Die Wandexkursionen der Jugularis (auf die es ja beim Venenpuls ankommt) werden durch das dem Exkursionsspiel folgende Stäbchen praktisch genau wiedergegeben. Der Strompuls wird weder durch Druck von außen noch durch Beengung des Stromgebiets oder durch Rückwirkung, infolge Stauung an der außerhalb der Vene fixierten, dieser aber anliegenden Senderkapsel selbst beeinflußt, wie das beim Transmissionsverfahren möglich ist.

Der Grund, warum das alles bei meinem Verfahren sicher vermieden wird, liegt darin, daß der Sender (der gleichzeitig Empfänger ist) in allen seinen Exkursionsstellungen seinen Halt immer nur an der pulsierenden Vene allein haben kann, wie beim v. Czermak-Bernsteinschen Spiegelchen.

Beim Pelottenverfahren beispielsweise kann — wenn die Einstellung nicht sehr korrekt kontrolliert wird — der Fall eintreten, daß das Pelottenhäutchen im Zustande stärkster Abschwellung der Vene den Kontakt mit dieser verliert bzw. dieser weniger innig wird. Das kann dazu führen, daß das Häutchen wenigstens teilweise nicht mehr von der Vene, sondern von seiner eigenen Mittellagenspannung gehalten und die Bewegung, die z. B. dem tiefsten Venenkollaps entspricht, nicht korrekt wiedergegeben wird.

Nun meint Straub, ich hätte gegen seine Berechnung der Eigenschaften meines Hebels nichts zu erinnern. Das ist richtig. Straubs Zahlen an sich mögen stimmen. Sie stimmen sicher nicht in bezug auf die Verzeichnung des Strompulses der Jugularis. Es liegen seinen Zahlen — worauf ich bereits hinwies — offenbar Voraussetzungen zugrunde, die beim Venenpuls nicht zutreffen. Straub geht bei seinen Berechnungen von Annahmen aus. Er nimmt z. B. an, die Beschleunigung des Auflagepunktes betrage 10 cm in der Sekunde, und stützt darauf seine Zahlen. Diese Annahme ist durchaus willkürlich und jedenfalls auch unzutreffend. Ich behalte mir vor, das zum Gegenstand einer besonderen Untersuchung zu machen.



Wenn Straubs Rechnung zuträfe, so müßte, um ein Beispiel zu nehmen, das von ihm errechnete Abschleudern des Stäbchens infolge des negativen Drucks durch Trägheitskräfte beim Festhalten mittels elastischer Schlinge vermieden werden. Die Vergleichskurven bleiben aber völlig gleich, d. h. ein Abschleudern tritt eben nicht ein (vgl. S. 9 meiner Monographie). Ich muß daher dabei bleiben, daß die experimentelle Durchprüfung hier zuverlässiger ist als eine Durchrechnung, die letzten Endes restlos doch nicht durchführbar ist.

Abgesehen davon, daß Schleuderzacken in den Kurven z. B. am systolischen Gipfel sich stets abheben müßten — was nicht der Fall ist — läßt sich an bestimmten Kurven der vorliegenden Arbeit demonstrieren, daß keine Schleuderungen des Stäbchens auftreten. Es sind die Kurven 14a, 17a und 18, die das Fehlen des diastolischen Abflusses, infolge der Kammerstauung, darstellen. Man sieht in diesen Kurven eine dem diastolischen Anstieg folgende wagerechte Linie (Plateau). Der Anstieg bedeutet, daß das Stäbchen von der sich stauenden Vene beträchtlich gehoben wird. Würde das Stäbchen dabei geschleudert, so müßte, bevor die wagerechte Linie beginnt, eine aufwärts gerichtete Zacke, die die Abzisse überragt, vorhanden sein. Und das nachfolgende Eingedrücktwerden der Vene durch das zurückfallende Stäbchen müßte eine ebensolche Senkung vor Beginn der horizontalen erkennen lassen. Aber nicht das Geringste davon ist zu sehen. Ich besitze eine große Zahl von Kurven derselben Gestalt, an denen sich regelmäßig stets das völlige Fehlen von Schleuderungen zeigen läßt.

Die Berechnungen Straubs treffen also für die Registrierung des Venenpulses mit meinem Zeichner nicht zu. Der Venenpuls stellt außerordentlich geringe Anforderungen an ein Registriersystem. Es liegt also kein Grund für die Kritik vor, höhere Anforderungen an das System zu stellen, als es der Venenpuls tut. Keinesfalls darf die Zweckmäßigkeit der Methode demgegenüber zurückgesetzt werden. Daß meine Kurven tatsächlich reine Volum- (Strom-) Kurven sind, das zeigt auch der Umstand, daß die Tonschwingungen in ihnen weniger deutlich hervortreten als in den Kurven, die nach Art der Druckpulsverzeichnung mit der Lufttransmission aufgenommen werden. Das ist nicht etwa der zu geringen Eigenschwingungszahl meines Systems (sie beträgt immerhin mindestens 42 in der Sekunde; S. 71 meiner Monographie), sondern dem Umstande zuzuschreiben, daß mit meinem System kein Druckpuls verzeichnet wird.

Was aber die Registrierung des Volum- oder Strompulses der Jugularis für die funktionelle Herzdiagnostik leistet, das glaube ich in der vorliegenden Arbeit erneut und zusammenfassend gezeigt zu haben.

Die Gesamtapparatur bestehend aus Kymographion, Tisch mit optischer Einrichtung, Stativ, Venenpulszeichner, Herzschallapparat, Aufnahmebett usw. liefert die Firma E. Zimmermann (Leipzig, Berlin).

Zur Kombinierung mit dem Elektrokardiographen wird der Herzschallapparat von der Firma Siemens & Halske A.-G. Berlin angefertigt.

Die Herstellung der Apparate unterliegt meiner Kontrolle.



Neue Gesichtspunkte aus der physiologischen Muskel-Physik für die physikalische und physiologische Therapie des Asthmas.

Von

Wilhelm Sternberg-Berlin.

(Eingegangen Anfang Dezember 1921.)

Das, was bei der klinischen Betrachtung des asthmatischen Anfalls am meisten auffällt, ist die zeitliche Veränderung der respiratorischen Koordinationsbewegungen. Diese zeitlichen Änderungen beziehen sich auf 5 Momente.

A. 1. Die Ruhezeit der Atempause wird auf 0 reduziert. Respirationswechsel und Phasenwechsel mit der Inversion, dem Richtungswechsel und zugleich dem Antagonistenwechsel, erfolgt ohne Ruhezeit, ohne Pause. Dieser ungewollte Vorgang und kontinuierliche stationäre Fortgang der Bewegung, dieses Fehlen der gewollten, aber ungekonnten Pause ist der diametrale Gegensatz des Sprachgebrechens der Stotterer.

Denn gerade ungewollte Kunst- und ungewollte Atempausen sind das Charakteristische dieses Sprachgebrechens. Dem Stotterer gebricht es am Redefluß, an der einheitlichen Verbindung der Bewegungen zum fließenden Sprechen. Die Strömungsbewegung ist hier nicht stationär kontinuierlich. Die kontinuierlich gewollte Bewegung ist ungekonnt, anstatt dessen ist die Bewegung diskontinuierlich ungewollt.

Hingegen die Bewegung des Asthmatikers ist gewollt unkontinuierlich, aber nur kontinuierlich gekonnt.

B. 2. Die Zahl der Atemzüge ist reduziert bis auf 8—10 Atemzüge in der Minute, gegenüber dem physiologischen Normalmaß einer Frequenz von 12—24.

C. 3. Die Dauer der inspiratorischen Koordinationsbewegungen ist auf ein Minimum reduziert. Der Zweck dieser Koordinationsbewegung, Erweiterung und Vergrößerung des Hohlraumes, wird nur minimal erreicht. Die gewollte Koordinationsbewegung ist also nicht gekonnt,



nicht beherrscht. *Hofbauer*[1]) freilich beginnt sein umfangreiches modernes Werk „Atmungspathologie und -therapie" mit dem ersten Satz: „Der Zweck der Atembewegung ist vornehmlich die Aufnahme von Sauerstoff so wie die Abgabe von Kohlensäure."

4. Die Dauer der exspiratorischen Koordinationsbewegung ist dagegen erhöht, und zwar auf das Doppelte.

Während das normale physiologische Verhältnis der einen Phase zur andern Phase:

$$\frac{J}{E} = \frac{6}{7}$$

ist, wird jetzt das Verhältnis: $\frac{1}{2}$.

Der Zweck auch dieser Koordinationsbewegung, Verengerung und Verkleinerung des Hohlraumes, wird nur minimal erreicht. Die gewollte Koordinationsbewegung ist also nicht gekonnt, nicht beherrscht. *Liebmann*[2]) nennt die ungekonnten Koordinationsbewegungen „inkoordinierte Bewegung" oder willkürlich „inkoordinierte" Kontraktionen!

5. *Die Geschwindigkeit*, das Verhältnis der Bewegung zur Zeiteinheit, ist im doppelten Sinne verändert. Erstens ist die räumliche Ergiebigkeit beschränkt, und zwar sowohl der Inspirations- wie der Exspirationsbewegung. Denn die Dauerstellung in Maximalinspiration behindert die Extensität der respiratorischen Bewegungen. Daher ist der Asthmatiker, trotz der mit Luft maximal gedehnten Lunge, kurzatmig und von Lufthunger gequält, ebenso wie der Fettleibige vom Hunger, der Wassersüchtige vom Durst gequält sein kann.

Daher ist zweitens die Intensität um so mehr nach der Richtung des Kraftmaßes und Zeitmaßes erhöht. Mit allen akzessorischen Hilfsmuskeln wird behelfsmäßig die kompensatorische Muskeltätigkeit maximal forciert. Und trotzdem ist der wirksame Effekt minimal, der Zweck der Koordinationsbewegung, nämlich Erweiterung und Vergrößerung des Thoraxhohlraums bzw. Verengerung und Verkleinerung des Thoraxhohlraumes, wird in geringem Maße erreicht.

Unverändert bleibt das Zeitmaß der vollkommensten Regelmäßigkeit der einzelnen Stadien. Wie die normalen Atembewegungen mit gleichbleibender Dauer der Ein- oder Ausatmung vor sich gehen, so ist auch hier die relative Zeitdauer die gleiche. Regelmäßig bleiben, wie die klinische Terminologie lautet, diese „Intervalle", oder, wie der technische Ausdruck lautet, der Rhythmus der Atembewegungen.

[1]) „Atmungs-Pathologie und Therapie", Berlin 1921, S. 3.
[2]) „Vorlesungen über Sprachstörungen", Berlin 1898.



Somit ist verändert:

A. Das Zeitmaß der Ruhestellung für die Atempause zwischen den einzelnen Atemzügen.

B. Das absolute Zeitmaß in den Bewegungen der einzelnen Atemzüge, der größeren Einheiten.

C. Das relative Zeitmaß der entgegengesetzt gerichteten Bewegungen der beiden Phasen, die den einzelnen Atemzug zusammensetzen, also der kleineren Einheiten.

D. Das Zeitmaß der Strömungsgeschwindigkeit der Luft in beiden Phasen.

Geschwindigkeit und Druck müssen immer in einem gewissen Verhältnis zueinander stehen, wenn der gewollte Effekt zweckmäßig sein soll. Das ist ein physikalisches Gesetz.

Die Anwendung dieses Gesetzes ist schon aus der Lehre vom Blutdruck und der Ausströmungsgeschwindigkeit des Blutes bekannt, ebenso aus dem Verhältnis vom Druck des Geigenbogens, den man von jeher mit der Atmung verglichen hat, zur Geschwindigkeit der Bewegung, oder vom Verhältnis der Dynamik, wie man in der Tonkunst das Kraftmaß der Ausatmung nennt, zur Ausströmungsgeschwindigkeit der Luft.

Daher kommt es ja, daß die Steigerung der Dynamik auch eine solche des Tempos bedingt, und umgekehrt, ein Sinken der Dynamik auch ein solches des Tempos, selbst dann, wenn die gewollten Bewegungen bis zur Fertigkeit und Vollendung gekonnt sind. Da der Muskel zugleich das Organ für Raumbewegung ist und zugleich für die Zeit, bringt der Kraftwechsel stets einen Zeitwechsel mit sich. Ja, sogar bei Künstlern erzeugt die Veränderung der Dynamik eine verführerische Neigung zur gleichsinnigen und gleichgerichteten Veränderung des Tempos. Es ist eine allgemeine Eigentümlichkeit sämtlicher Musiker, daß sie mit dem Zunehmen der Dynamik im Zusammenspiel gar zu gern „eilen", wie der Kunstausdruck lautet, und daß sie beim Abnehmen der Dynamik im Zusammenspiel gern „schleppen", wie der Kunstausdruck lautet. Diese Veränderung der Geschwindigkeit braucht freilich nur minimal zu sein und metronomisch kaum nachweisbar. Sinnfällig kann man diesen zeitlichen Unterschied durch den Vergleich erläutern mit zwei gleichen, genau aufeinander gelegten Kämmen, die man eine Spur gegeneinander verschiebt, oder mit dem auch in der Klinik üblichen Nonius. Freilich *Hughes*[1]) meint, in der Regel wächst mit der Länge einer Muskelbewegung auch die Stärke, jedoch sei keine Proportionalität vorhanden.

Es ist also mit dem Kraftwechsel gegenüber dem physiologischen Normalmaß zeitlich noch ein dreifacher Wechsel eingetreten:

---

[1]) „Atemkuren mit 574 Rezepten." Würzburg 1914, S. 10.



1. Taktwechsel von $^4/_4$- zu $^3/_2$-Takt.
2. Rhythmuswechsel.
3. Tempowechsel vom Tempo des „Andante", des bequemen Gehens, zum Tempo des gravitätischen Schrittes, also zum „Grave" oder „Largo".

Die Zählzeit, Frequenz, für den Militärmarsch, also für das beschleunigte Gehen, für den Eilschritt, ist 114 Schritt in einer Minute. Die Zählzeit für das bequeme Gehen, „Andante", entspricht etwa der Pulszahl. Dieses physiologische Normalmaß sei — in relativem Verhältnis — der physiologischen Zeiteinheit der Atmung zugrunde gelegt. Dann ist das Tempo für den Atemrhythmus des Asthmatikers mit seiner wesentlich verringerten Frequenz zum Tempo des „gravitätischen" Schrittes, zum „Grave", „Largo" reduziert.

Graphisch ließe sich die normale Periode folgendermaßen darstellen:

Tempo: Andante.

$\frac{4}{4}$

Demgegenüber ist das graphische Bild für die Atmung des Asthmatikers folgendes:

Tempo: Largo.

$\frac{3}{2}$

Jedenfalls ist der Mechanismus der respiratorischen Koordinationsbewegung im Asthmaanfall durch dreierlei charakterisiert:

1. Die normal spielend leicht vor sich gehende Muskeltätigkeit der Inspiration ist zu einem Maximum von Arbeit und Anstrengung geworden.

2. Die normal spielend leicht vor sich gehende Muskeltätigkeit der Exspiration ist in gleicher Weise und in gleichem Maße zu einem Maximum von Arbeit und Anstrengung geworden.

3. Trotz des Maximums von Arbeit und Anstrengung der Muskeln, trotz der biologischen Muskelleistung ist der gewollte Effekt der Bewegungen, die mechanische Arbeitsleistung, minimal, nämlich der Zweck der Erweiterung und Vergrößerung bzw. der Verengerung und Verkleinerung des Hohlraums.

Schon dieses Mißverhältnis im Mechanismus der Arbeit und der Arbeitsleistung, des Reizes und der Reizwirkung, erinnert an das Grundprinzip einer jeden gewollten, aber noch ungekonnten, unfertigen Übung jedes Anfängers, mag es sich um eine technische Leistung oder um eine Kunstübung handeln.

Solange nämlich die technische Fertigkeit noch nicht beherrscht wird, d. h. der Herrschaft des Willens noch nicht gehorcht, solange



sich noch Unfertigkeit zeigt, solange die Technik gewollt, aber ungekonnt ist, so lange besteht dieses qualitative und quantitative Mißverhältnis. Mit überflüssigen, zwecklosen Mitbewegungen, ja schädlichen, zweckwidrigen Assoziationen behindert der Anfänger sich selbst. Diese sind das sichere Zeichen der behelfsmäßigen, kompensatorischen Technik. Erst dann, wenn die gewollten Bewegungen auch gekonnt sind bis zur Fertigkeit, erst dann wird das Minimum an Kraft gefunden und jedesmal mit Sicherheit sofort, auf Kommando des Willensimpulses, getroffen und zugleich das Maximum an Effekt. Ein treffendes Beispiel für die falsche behelfsmäßige Technik des Unfertigen einerseits und die spielend leichte Technik des Könners oder des Künstlers andererseits — Kunst kommt von Können — ist jede Instrumentaltechnik des Anfängers einerseits oder des Virtuosen und Artisten andererseits, ebenso die Unfertigkeit des Stotterers einerseits oder die Zungenfertigkeit des normal Sprechenden andererseits.

Folgerichtig hat die pädagogische Therapie daher zwei allgemeine Gesichtspunkte in den Vordergrund gerückt, die *Sänger*[1]) hervorhebt: „In den meisten Fällen vermag man die Kranken recht gut durch ernstes Zureden, durch die in bestimmtem Ton abgegebene Erklärung, daß die angestrengteste Atmung

1. nichts *nütze*, sondern den Zustand nur verschlimmern könne,
2. daß im übrigen eine Erstickungsgefahr nicht *vorhanden* sei,

zu veranlassen, ihre Atmung zu regeln."

Unbestritten ist das objektiv richtig, daß das maximale Forcieren der Muskelaktivität dem Asthmatiker objektiv nichts nützt. Unbestritten ist dieser Hinweis auf das Utilitätsprinzip zumal für das biologische Minimum durchaus objektiv richtig. Unbestritten ist *Sängers* Angabe objektiv richtig, daß die maximale Überanstrengung der Muskeln den asthmatischen Zustand nur verschlimmert. Ganz allgemein trifft dies ja für jede ungekonnte Koordinationsbewegung zu. Das ist ja gerade das Charakteristische des Unfertigen, des Anfängers, des Kindlichen, des Ungeübten, des Ungekonnten, daß die gewollte Bewegung nicht mit dem Minimum von Muskelspannung gesucht, gefunden und getroffen wird, sondern mit überflüssigen, zwecklosen Mitbewegungen und geradezu schädlichen, zweckwidrigen Assoziationen.

Allein, ist deshalb etwa das ernste Zureden oder die in noch so bestimmtem Ton abgegebene Erklärung, daß die angestrengteste maximale Muskelanspannung objektiv nichts nütze, sondern der Effekt nur verschlimmert werden könnte durch die schädlichen, zweckwidrigen Assoziationen, schon ein hinreichendes Hilfsmittel, die ungekonnte, un-

[1]) *M. Sänger*, „Über Asthma und seine Behandlung", Berlin 1917, S. 66.



zweckmäßige Bewegung zu einer gekonnten, zweckmäßigen umzugestalten, das Maximum der Muskeltätigkeit zu einem Minimum umzustellen? Ist dieser billige Ratschlag *Sängers* schon unter physiologischen Verhältnissen ein Hilfsmittel für die technische Übung des Ungeschulten? Das wäre ja ein sehr billiges und bequemes Rezept.

Der elementare Grundfehler, dem *Sängers* Pädagogik hier verfallen ist, ist genau derselbe wie der, den die ganze Heilpädagogik der Sprachgebrechen mit der noch heute allein üblichen klassischen Heilmethode des Laien, des Taubstummenlehrers, begeht. Es ist der doppelte Irrtum:

1. Erstlich darf die Tatsache nicht vergessen bleiben: zwischen Kennen und Können ist für die physiologische Muskel-Mechanik und für die angewandte Physiologie der allgemeinen Technologie strengstens zu unterscheiden.

2. Ferner darf die Tatsache länger nicht übersehen bleiben: Kennen und Können unterstützen sich nicht etwa, wenigstens sofern es die physiologische Technik angeht, sondern das bewußte Wissen schädigt und hemmt sogar das Erlernen der technischen Fertigkeit.

Ich habe mehrere Kollegen in Behandlung und Beobachtung, die stottern. Denen hilft das Wissen der physiologischen Lautbildung gar nichts, wenigstens für ihre Zungenfertigkeit, für ihre technische Fertigkeit der Sprache.

Mit der Disziplinierung darf man auch hier nicht zu weit gehen. Denn diese Übertreibung liegt sehr nahe für die Heilpädagogik. Erinnert sei hierbei an *Ebsteins*[1]) Ratschlag. *Ebstein* hält nämlich die Diabetiker, die ohne Süßigkeit nicht auskommen können, „für *undisziplinierbare* Menschen". „Für *undisziplinierbare* Menschen ist das Saccharin allerdings ein Vorteil und erleichtert die Durchführung mancher anderer diätetischer Maßregeln."

Und doch will ja *Sänger* den Asthmatiker disziplinieren, ihm durch die Belehrung helfen, daß seine Angst objektiv unbegründet sei, da gar keine Erstickungsgefahr bestehe. In gleicher Weise sucht die moderne Therapie auch das Sprachgebrechen des Stotterns, das sie ja wie das Asthma für eine Psychoneurose hält, durch Persuasion zu heilen. Man geht von der Annahme aus, die Ursache des Stotterns sei bloß die Einbildung, nicht sprechen zu können, bloß die Angst vor dem Sprechen. Allein, dabei ist doch das eine übersehen: Der Mangel an Selbstgefühl ist beim Stotterer objektiv berechtigt, da ihm die motorische Selbstbeherrschung noch abgeht; die Angst ist weniger eine geistige Angst, weit mehr das psychische Angstgefühl. Man muß diese

---

[1]) *Ebstein*, „Über die Lebensweise der Zuckerkranken", 3. Aufl. 1905, S. 89 u. 165. Vgl. *Sternberg*, „Die Übertreibungen der Abstinenz", 1911, S. 18.



beiden Arten der Angst auseinanderhalten. Ich[1]) habe das auseinandergesetzt.

Folgerichtig ist die didaktische Therapie für Asthma zur Übungstherapie übergegangen. Mit Sprechübungen sucht man die asthmatische Atemnot zu heilen, wie mit Atemübungen das Sprachgebrechen des Stotterers. Das ist die Zählmethode *Sängers*, die er wenigstens für die kausale Therapie des Asthmas hält.

Allein, ein prinzipieller Gegensatz trennt doch das Wesen beider Zustände. Und dieser Gegensatz bezieht sich auf die physiologische Muskelmechanik. Zwar ist eine bisher übersehene Form des Stotterns die, die ich geradezu als Asthma fruste bezeichne. Dieses Asthma fruste tritt nämlich dann ein, wenn der Stotterer nicht nur die Einstellungsaktivität für die eine Koordination der Artikulation, wie gewöhnlich, zu lange festhält, sondern zugleich auch die der Exspiration und die der Phonation. Aber einerseits ist das Wesen der Atembewegung doch nichts anderes als eine einfache Koordinationsbewegung. Die Respirationsbewegung ist geradezu das beste Muster- und Schulbeispiel für eine Koordinationsbewegung.

Das Sprechen andererseits setzt sich aus Verbindungen zusammen, aus isochronen oder synchronen, wie die klinische Terminologie sich ausdrückt, Verbindungen von nicht weniger als drei Koordinationsreihen. Diese sind:

1. Exspirations-Koordinationsreihe,
2. Phonations-Koordinationsreihe,
3. Artikulations-Koordinationsreihe.

Und diese Verbindung ist nicht etwa bloß eine zeitliche, sondern eine organische. Das Wesentliche und Grundsätzliche des Isochronischen im physiologischen Ablauf des Mechanismus ist die Assoziation. Daher ist das Sprechen der Typus für die Assoziation, wie das Atmen der für die Koordination, das Sprachgebrechen das Musterbeispiel für die assoziative Störung, das Asthma das für eine koordinatorische Störung.

Das Muskelspiel der exspiratorischen Koordination arbeitet beim Stotterer mit Luftverschwendung und Atemvergeudung, so daß er dadurch zur Atemnot gelangen kann. „Es geht ihm die Luft aus" beim Sprechen, er „druckst". Die ökonomische Beherrschung der Atmung, die Selbstbeherrschung seiner Atmungsmuskulatur unter der Herrschaft des Willens, ist gleichfalls ungekonnt. Wenigstens die exspiratorische Koordinationsbewegung, als Element in der assoziativen Verbindung mit den beiden andern Elementen der Koordinationsreihen, ist noch nicht

[1]) „Zur Physiologie der Gefühle; das Angstgefühl." Zentralbl. f. Physiol. 27, Nr. 8, S. 429. 1913.

gekonnt, so daß „wilde Luft“ unbenutzt zur Phonation und Artikulation vergeudet wird.

Der wesentlichste Unterschied im Muskelmechanismus ist mithin folgender:

Das Leerlaufen der exspiratorischen Koordinationsbewegungen des Stotterers ist ungewollt, wenn auch gekonnt. Hingegen das Leerlaufen der Koordinationsbewegungen des Asthmatikers ist gewollt, aber ungekonnt.

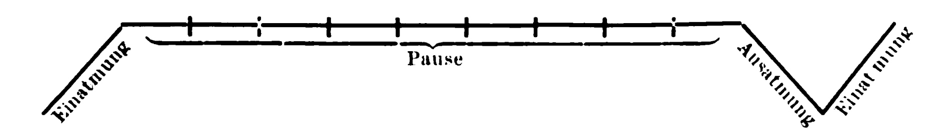
Nun ist aber das Mittel, um eine ungekonnte, gewollte Bewegung können zu lernen, die Wiederholung, die Übung. Durch die Übungstherapie wird „das Atemzentrum der Willkür unterworfen“. Das sind die trefflichen Worte von *Hughes*[1]), dem wir auch die Werke verdanken: „Lehrbuch der Atmungsgymnastik mit 155 Übungen und 30 Rezepten“, und „Die Kunst des Gurgelns“[2]). Der Verfasser hat das Verdienst, mit seinen „Atemkuren“ und seinen „Atemrezepten“ ein ganz neues, vielversprechendes Heilverfahren, wie er sich so trefflich ausdrückt, „verwissenschaftlicht“ zu haben[3]).

Diese Atemübungen der Übungstherapie sollen den Taktwechsel herbeiführen, den Tempowechsel und den Rhythmuswechsel, also einen vollkommenen Atemwechsel, einen grundsätzlichen Koordinationswechsel. Das bezweckt *Sänger* durch seine Zählmethode, durch die er, wie er sich ausdrückt, die rhythmische Regelung der Atemtätigkeit herbeiführen will.

Diese Atemübungen sollen im Anfall und in der anfallsfreien Zeit zur Anwendung gelangen. Sie zielen auf die zeitlichen Elemente ab.

1. Die Ruhezeit der Atempause soll der Kranke in vollkommenstem Maße einhalten. Das ist gut.

Graphisch stellt *Sänger*[4]) diese Atemübung folgendermaßen dar:



Das ist objektiv richtig, daß die Ruhepause von der größten Bedeutung für die Koordination ist. Denn in der Atempause, die zugleich die Ruhe des Inspiriums und auch der Nullpunkt des Exspiriums ist, erfolgt die vollkommenste Erholung der Inspirationsmuskeln und zugleich der Exspirationsmuskeln. Es fragt sich bloß, wie ist dieses Ziel

---

[1]) „Atemkuren mit 574 Rezepten.“ 1914, S. 96.
[2]) 2. Aufl. 1911.
[3]) Vorwort zur 2. Aufl., S. IV.
[4]) S. 51.

zu erreichen. Mit der bloßen Ermahnung des Kranken ist es gewiß nicht getan.

2. Die Dauer für die Einatmung soll durch das Zählen abgekürzt werden.

3. Die Dauer für die Ausatmung soll durch das Zählen abgekürzt werden.

4. Die Dauer der Einatmung soll mehr noch als die für die Ausatmung gekürzt werden.

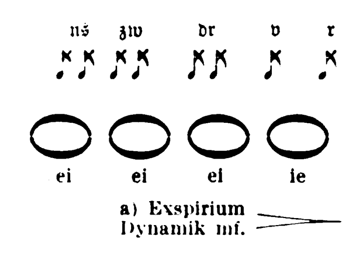
Die Dauer der Ausatmung soll länger sein als die für die Einatmung. Zu diesem Zweck sollen die Vokale der Zahlen besonders gedehnt werden. Diese temporale, quantitative Vergrößerung der Vokale erläutert *Sänger* mit folgender Lautschrift: eiiiins, zweiiii, füüüünf, seeeechs, siiiieben, viiiierzehn, eiiiinundzwaaanzig usw.

Diese Dehnung, diese zeitlich quantitative Vergrößerung der Vokale ist das Prinzip von Prof. *Dehnhardts* Heilmethode des Stotterns, die dann der Taubstummenlehrer *Gutzmann* akzeptiert hat.

Die wissenschaftliche internationale Schrift für die Tonsprache, die „Zeitschrift der Graphologie", würde dies folgendermaßen ausdrücken:

ei ns zw ei dr ei v ie r .

Noch genauer würde die physiologische Lautschrift dies folgendermaßen fixieren:



I. Artikulations-Koordinationsreihe (Konsonanten).

II. Phonations-Koordinationsreihe (Vokale).

III. Respirations-Koordinationsreihe (Dynamik). b) Insp.

B. 5. Die Geschwindigkeit soll durch das Element der Dynamik verändert werden:

Die Einatmung soll durch das Zählen möglichst „abzuschwächen" sein.

6. Die Ausatmung soll durch das Zählen möglichst „abzuschwächen" sein.

7. Die Dynamik der Stimme beim Zählen soll mäßig sein; mit mäßig lauter Stimme soll gezählt werden. Es soll also die Koordination der Phonation und der Artikulation mit mäßiger Kraft der Dynamik, also der exspiratorischen Koordination, assoziiert werden.

Die alltägliche Erfahrung lehrt, daß die Dynamik das Tempo sehr leicht beeinflußt, und umgekehrt. Wenn also die Zeitdauer für das Exspirium, das doch allein für das Zählen in Frage kommt, hierdurch abgeschwächt werden soll, wäre das laute Zählen dazu noch mehr geeignet, umgekehrt das leise.

8. Regelmäßigkeit soll erstrebt werden. Das Zählen hat in gleichmäßigem Tempo zu erfolgen.

Die Zeitdauer einerseits für das Exspirium und andererseits für das Inspirium soll in einem stets gleichbleibenden Verhältnis zueinander gehalten werden.

Allein, die Regelmäßigkeit ist ja gerade der zeitliche Faktor, der überhaupt gar nicht wesentliche Veränderungen durch das Asthma erfährt.

Mit folgendem Schema veranschaulicht *Sänger*[1]) seine Methode:

```
        | 1 | 2 | 3 | 4 |      Einatmung | 6 | usw.
oder
        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |  Einatmung | 7 | usw.
oder
        | 1 | 2 | 3 | 4 |          Einatmung |
        | 1 | 2 | 3 | 4 |          Einatmung |
        | 1 | 2 | 3 | 4 |          Einatmung |
oder
        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |      Einatmung |
        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |      Einatmung |
        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |      Einatmung |
```

Die Atemkuren nach dieser Zählmethode führt *Hughes*[2]) nach folgenden Rezepten aus:

Rezept 383.

$\bar{1}$,	$\bar{2}$,	$\bar{3}$,	$\bar{4}$,	Ĕ		$\overline{51}$,	$\overline{52}$,	$\overline{53}$,	$\overline{54}$,	Ĕ
$\bar{6}$,	$\bar{7}$,	$\bar{8}$,	$\bar{9}$,	Ĕ		$\overline{56}$,	$\overline{57}$,	$\overline{58}$,	$\overline{59}$,	Ĕ
$1\bar{1}$,	$1\bar{2}$,	$1\bar{3}$,	$1\bar{4}$,	Ĕ		$\overline{61}$,	$\overline{62}$,	$\overline{63}$,	$\overline{64}$,	Ĕ
$1\bar{6}$,	$\overline{17}$,	$1\bar{8}$,	$\overline{19}$,	Ĕ		$\overline{66}$,	$\overline{67}$,	$\overline{68}$,	$\overline{69}$,	Ĕ
$2\bar{1}$,	$\bar{2}2$,	$2\bar{3}$,	$2\bar{4}$,	Ĕ		$\overline{71}$,	$\overline{72}$,	$\overline{73}$,	$\overline{74}$,	Ĕ
$2\bar{6}$,	$2\bar{7}$,	$2\bar{8}$,	$\bar{2}9$,	Ĕ		$\overline{76}$,	$\overline{77}$,	$\overline{78}$,	$\overline{79}$,	Ĕ
$3\bar{1}$,	$3\bar{2}$,	$3\bar{3}$,	$\bar{3}4$,	Ĕ		$\overline{81}$,	$\overline{82}$,	$\overline{83}$,	$\overline{84}$,	Ĕ
$3\bar{6}$,	$\overline{37}$,	$3\bar{8}$,	$\bar{3}9$,	Ĕ		$\overline{86}$,	$\overline{87}$,	$\overline{88}$,	$\overline{89}$,	Ĕ
$4\bar{1}$,	$4\bar{2}$,	$4\bar{3}$,	$\bar{4}4$,	Ĕ		$\overline{91}$,	$\overline{92}$,	$\overline{93}$,	$\overline{94}$,	Ĕ
$4\bar{6}$,	$4\bar{7}$,	$4\bar{8}$,	$\bar{4}9$,	Ĕ		$\overline{96}$,	$\overline{97}$,	$\overline{98}$,	$\overline{99}$,	Ĕ

[1]) S. 64 u. 65.

[2]) *Hughes*, „Atemkuren". Würzburg, Curt Kabitzsch, 1914, S. 95.

Rezept 384.

1,	2,	3,	4,	5,	Ĕ
7,	8,	9,	10,	11,	Ĕ
13,	14,	15,	16,	17,	Ĕ
19,	20,	21,	22,	23,	Ĕ
25,	26,	27,	28,	29,	Ĕ
31,	32,	36,	37,	35,	Ĕ
37,	38,	39,	40,	41,	Ĕ
43,	44,	45,	46,	47,	Ĕ
49,	50,	51,	52,	53,	Ĕ
55,	56,	57,	58,	59,	Ĕ
61,	62,	63,	65,	66,	Ȇ
68,	69,	70,	71,	72,	Ĕ
73,	74,	75,	76,	77,	Ĕ
79,	80,	81,	82,	83,	Ĕ
85,	86,	87,	88,	89,	Ĕ
91,	92,	93,	94,	95,	Ĕ
97,	98,	99,	100		Ĕ

Rezept 385.

1,	2,	3,	4,	5,	6,	Ĕ
8,	9,	10,	11,	12,	13,	Ĕ
15,	16,	17,	18,	19,	20,	Ĕ
22,	23,	24,	25,	26,	27,	Ĕ
29,	30,	31,	32,	33,	34,	Ĕ
36,	37,	38,	39,	40,	41,	Ĕ
43,	44,	45,	46,	47,	48,	Ĕ
50,	51,	52,	53,	54,	55,	F̆
57,	58,	59,	60,	61,	62,	Ĕ
64,	65,	66,	67,	68,	69,	Ĕ
71,	72,	73,	74,	75,	76,	Ĕ
78,	79,	80,	81,	82,	83,	Ĕ
85,	86,	87,	88,	89,	90,	Ĕ
92,	93,	94,	95,	96,	97,	P̆

„Da jede Zahl 2″ beansprucht, sollen zur Übung $3^1/_2$ Minuten verwandt werden“ — drei und einhalb —. „Sie sind 3 mal zu wiederholen und täglich 4 mal“ — nur ja nicht etwa einmal 5 mal ! ! „zu üben, nämlich morgens, vormittags, nachmittags und abends.“ Das ist die Atemkur von *Hughes* und seiner Wissenschaft der „Atmiatrik“ in Bad Soden am Taunus.

Nicht bloß mit Zählen wird Asthma geheilt, sondern auch mit Summen. Das ist die berühmte Summ-Methode von *Hofbauer*[1]).

„Mit Hilfe dieser Methode sollen die Kranken *lernen*, aus eigener Kraft den bedrohlichen Erscheinungen eines Anfalls Herr zu werden.“

Der Hauptwert der Methode soll in der *Ablenkung* des Kranken während des Anfalls liegen, sie soll für die *Schulung* des Asthmatikers für seine „Atemtechnik“ von heilsamer Bedeutung sein.

Zum mindesten enthält die theoretische Begründung dieser Therapie mannigfache Irrtümer grundsätzlicher Art, und zwar solche psychologischer, physiologischer und pädagogischer Natur.

A. 1. Der Lufthunger ist nun einmal ein subjektives Gefühl, das Gefühl des subjektiven Luftbedürfnisses. Wer also von „objektivem Luftbedürfnis“ spricht, wie dies *Sänger*[2]) tut, der begeht einen doppelten

---

[1]) „Die Summ-Therapie des Bronchial-Asthmas.“ Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 22.

[2]) *Sänger*, S. 67.



Fehler, nämlich einen sprachlichen und einen psychologischen. Ich habe wiederholt auf diese Verwechslung der Begriffe und der Bezeichnungen des objektiven Bedarfs und des subjektiven Bedürfnisses hingewiesen in meinen Untersuchungen über objektiven Nahrungsbedarf und subjektives Nahrungsbedürfnis.

Und das subjektive Gefühl des Lufthungers, die größte Qual des Asthmatikers, ist ein Allgemeingefühl, wie schon das subjektive Gefühl des Hungers. Zum Grundbegriff aber und zum eigentlichen Wesen des Allgemeingefühls gehört nun einmal die Eigentümlichkeit, daß das Allgemeingefühl, wie *Shakespeare*[1]) es ausmalt, einen allgemeinen Bann über den Gesamtorganismus auszuüben vermag. Das Gemeingefühl ist ein subjektives Gefühl, das bloß an einem geringfügigen minimalen Teil der Oberfläche durch ein Reizobjekt erregt zu werden braucht und doch über den allgemeinen Körper eine maximale Reizwirkung verbreitet. In genau derselben Weise wirkt deshalb dieses subjektive Gemeingefühl wie ein Alarmsignal, das, bloß an einem Punkte gegeben, doch die Allgemeinheit eines zusammengehörigen Gesamtorganismus oder einer Körperschaft weckt und ruft. Ich[2]) habe dies ausgeführt. Und mit der Alarmierung des Ganzen wird die Konzentrierung auf den einen Punkt in der egozentrischen Richtung herbeigeführt. Das Allgemeingefühl des Lufthungers schwächt und lähmt den Willen, die Willenskraft in psychischem Sinne, indem sie zur Abulie führt, und die Spannkraft des Willens in geistigem Sinne. Ja, selbst der tierische Wille, im Sinne von Appetit, den die lateinische und griechische Sprache mit den Verbis desiderativis bezeichnen, wird beeinflußt.

2. Der Zwang der egozentrischen Richtung, den der Lufthunger ausübt, ist so groß, daß eine Ablenkung, nämlich von der egozentrischen Richtung, eine Inversion auf die allozentrische Richtung überhaupt gar nicht in Frage kommen kann. Diese allgemein bekannte Tatsache spricht sich schon darin aus, daß die Empfehlung des besten Heilmittels gegen ein Allgemeingefühl, z. B. Zahnschmerz, man dürfe bloß nicht daran denken, geradezu wie ein Witz wirkt. Das ist eben das Wesen des Allgemeingefühls, daß die Konzentration auf den einen egozentrischen Blickpunkt, gleichsam wie auf den einen Brennpunkt, eine zwingende ist.

Das beansprucht auch Richtigkeit in physiologischem Sinn. Die Valenzen der Aufmerksamkeit sind, gleichsam wie chemische Valenzen, gebunden. Es ist gewissermaßen keine chemische Valenz, keine Valenz der Aufmerksamkeit frei. Wie es nur einen mathematischen, nur einen physikalischen Brennpunkt gibt, so gibt es auch nur einen psychischen Blickpunkt der Konzentration.

---

[1]) *Shakespeare*, Much Ado About Nothing, Act 5, Sc. 1.

[2]) „Das Krankheitsgefühl." Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **134**, S. 104. 1910.



Von Ablenkung des Asthmatikers, von Absehen kann also gar keine Rede sein. In diesem Sinne ist das Sprichwort: Liebe macht blind, physiologisch richtig.

Gerade umgekehrt von *Sängers* Ratschlag verfährt die Praxis der alltäglichen Erfahrung.

3. Nun ist aber die erste Voraussetzung, die unerläßliche Vorbedingung, um etwas Neues, Ungekonntes, zumal eine ungekonnte gewollte Koordination zu erlernen, die Aufmerksamkeit, die Konzentration auf den Blickpunkt.

4. Ganz gewiß ist diese Vorbedingung dann nötig, wenn es sich nicht bloß darum handelt, etwas Neues zu erlernen, sondern das weit schwierigere Problem in Frage kommt, etwas bereits Erlerntes zu verlernen oder umzulernen. Das ist aber in der Tat gerade der Fall beim Asthmatiker, der den Mechanismus seiner Bewegungsreihe im Wechselspiel der respiratorischen Koordinationen umschalten soll.

5. Vollends trifft dies dann zu, wenn es sich um das Lernen von Ungekonntem oder das Verlernen von bereits Gekonntem, gar noch auf technischem Gebiet, handelt, wenn also der Betreffende den Gebrauch seiner eigenen Glieder erlernen oder umlernen soll, wenn er die motorische Selbstbeherrschung zu ändern hat.

Und für die technische Übung, für die technische Fertigkeit sind der klassischen Literatur zwei grundsätzliche Fehler anzurechnen:

a) Man übersieht, daß strengstens zu unterscheiden ist zwischen Leibesübung und technischer oder Kunstübung. Beide Übungen sind geradezu polare Gegensätze. Ich[1]) habe dies bereits auseinandergesetzt. Die Atembewegung aber ist eine technische Übung. Spricht man ja geradezu von „Kunst" der Atmung.

Und doch verwechselt noch die moderne klassische Therapie und Literatur beide Begriffe fortwährend. Man spricht in der Therapie des Asthmatikers einerseits von Kräftigung der Atmungsmuskulatur, als handelte es sich um Leibesübungen, und fährt andererseits sogleich fort, von Atemtechnik zu reden. Man empfiehlt einerseits Atemgymnastik und -turnen, als handelte es sich um Leibesübungen, und fährt andererseits sogleich fort, an die Willenskraft des Kranken unüberwindliche Forderungen zu stellen.

Dieser grundsätzliche Fehler drückt sich schon im Titel der fachwissenschaftlichen Arbeiten aus: „Heilgymnastik", „Atemgymnastik", „Respiratorische Gymnastik", „Lungengymnastik", „Zimmergymnastik", „Körperübungen", „Atmiatrik", „Luftheilkunde". So kommt es, daß diese Atemübungen auch für Asthma im Handbuche des ge-

[1]) „Übung und Übungstherapie. Leibesübung und Kunstübung." Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung. 1922.



samten Turnwesens von fachwissenschaftlicher Seite abgehandelt werden und gleichgestellt werden den anderen Übungen „aus dem Gebiet der Orthopädie", ja der Chirurgiemechanik. Die Übungstherapie des Asthmatikers wird zur Mechanotherapie und Apparatotherapie.

Außer der Atmungsgymnastik und den Atmungskuren gibt es noch die „apparative Atmungsgymnastik", so sagt *Hughes*[1]) mit Recht, und erwähnt die Atmungsstühle von *Roßbach*, *Boghean*, die Lungensaugmaske, die Unterdruckatmung, den *Hofbauer*schen Apparat, den *Kirchberg*schen Saug- und Druckapparat für den Unterleib.

Doppelt auffallend ist daher die Tatsache, daß die Laien schon im Titel ihrer Abhandlungen, selbst der Abhandlungen, die von fachwissenschaftlichen Autoren erwähnt werden, gerade die Leibesübungen der Gymnastik vermissen lassen, und zwar nahezu ausnahmslos, und anstatt dessen die Kunstübung gerade hervorheben, und zwar ausnahmslos.

b) Der zweite Fehler bezüglich der technischen Übung in der physikalischen Therapie liegt in dem Übersehen der Tatsache, daß die technische Übung eine Willensübung ist. Und das Allgemeingefühl des Lufthungers führt zur Willensschwäche, ja zur Abulie. Die Kunstübung stellt also an die Willenskraft des Asthmatikers viel zu große Anforderungen.

B. 6. Dazu kommt, daß die Zählübung ja eine Komplikation der einen Koordinationsreihe der Atmung mit der Assoziation von anderen Koordinationsreihen bedeutet:

II. Phonation.

III. Artikulation.

Nun ist es doch aber ein allgemeiner Grundsatz der Pädagogik, Schwierigkeiten nicht zu erhöhen, zu komplizieren, sondern zu isolieren und progressiv nach den Schwierigkeitsgraden vorzugehen.

Diese Komplikation ist freilich weniger groß bei der Summ-Methode. Denn Summen ist Exspirieren auf dem Konsonanten „m", also eher eine Assoziation der Exspirations-Koordinationsreihe mit der Artikulation, vergleichbar dem physiologischen Mechanismus der Vokalisen; mit diesen einfachen Atemübungen beginnt ja die Gesangspädagogik. Freilich wirkt doch auch hier zur Klangfärbung die artikulatorische Koordination mit, wie auch beim Summen die phonatorische Koordination. Demnach wäre die Reihe vom Einfachen zum Zusammengesetzten die Funktion beim Atmen, Summen, Sprechen, Singen.

Allein, immerhin ist auch das Summen eine Komplikation des Atmens. Und jede Komplikation stellt — eine Tatsache, die bisher noch nicht Erwähnung gefunden hat, — eine vollständige Änderung im Mechanismus der Koordination vor. Die Koordination, die scheinbar ein und dieselbe geblieben ist, in der Assoziation, ist physiologisch doch eine ganz andere

[1]) S. V.

geworden. Durch die Assoziation ist ein Koordinationswechsel herbeigeführt.

Dies trifft sogar auch für die Umkehrung zu. Die isolierten Atemübungen des Stotterers sind physiologisch ganz andere Koordinationen, als die scheinbar durchaus gleichen Atembewegungen beim Sprechen. Daher kommt es ja, — eine Erscheinung, die man bisher gar nicht erklären konnte, — daß der Stotterer diese Atemübungen vorzüglich beherrschen kann und doch beim Sprechen mit ihnen versagt.

Derselbe prinzipielle Fehler liegt in der Zählmethode, mit ihrem Zweck, die Koordination der Atmung zu regeln. Die Pädagogik fordert, die gerade entgegengesetzte Richtung einzuschlagen, nämlich die zweckwidrigen und schädlichen Assoziationen zunächst einmal zu lösen und zu isolieren, um dann bei den Elementarbewegungen neu anzufangen. Das ist der Weg für die Kunstübung in der Wortsprache wie in der Tonsprache; hier bietet die Pädagogik ja reichlich Gelegenheit, Erfahrungen zu sammeln.

Freilich mag es viele geben, vor allem die Pädagogen selber, die spielen und dabei zugleich auch noch rauchen oder dabei auch zugleich noch sprechen u. a. m. Aber das ist ja gerade das Zeichen dafür, daß die Technik bereits bis zur Fertigkeit beherrscht wird. Sie ist gekonnt, die Bewegung bedarf bloß des Anstoßes, um unbewußt, im Unterbewußtsein, von allein, automatisch, fortzulaufen. Da kann die Aufmerksamkeit getrost geteilt sein, d. h. der Blickpunkt kann abwandern, soviel er mag. Aber gerade umgekehrt bedarf es der ungeteiltesten Aufmerksamkeit, der isolierten Hinlenkung auf den einen Blickpunkt der Aufmerksamkeit, wenn es gilt, etwas technisch Ungekonntes in der Koordination erst zu erlernen.

Die ungeteilteste Aufmerksamkeit ist die erste Voraussetzung dafür, um etwas Gewolltes, Ungekonntes, mit seinen eigenen Gliedern, also etwas Technisches zu lernen, d. h. können lernen.

C) Die folgenschwersten Irrtümer allgemeinster Art hat die Übungstherapie begangen mit ihren Zählübungen, zum Zweck, den Taktfehler der Atmung des Asthmatikers zu beseitigen und den Taktwechsel zur physiologischen Taktart herbeizuführen, weil sie zwei Beobachtungen übersehen hat:

1. Dieses gleichmäßige Zählen wird ja schon längst allgemein geübt, und zwar für physiologische ebenso wie für pathologische Zwecke, in der angewandten Pädagogik der Wortsprache ebenso wie in der angewandten Pädagogik der Tonsprache.

2. Dabei hat die Heilpädagogik ihr bestes Vorbild übersehen. Und das ist die angewandte Pädagogik der physiologischen Technologie, die Kunstübungen der mannigfachsten Art pflegt, die Pädagogik für die Instrumentaltechnik und Kunst der Tonsprache.



Wenn die Heilkunde und die Heilkunst sich doch nun einmal der Pädagogik für die Therapie bedient, und sich mit ihr sogar verbindet zur Heilpädagogik oder zur didaktischen Therapie, dann sollte sie doch in doppelter Weise verpflichtet sein, in dem Nachbargebiet Umschau zu halten.

Da muß man sich doch auch einmal fragen: Ist etwa ausnahmslos jedem Musikbeflissenen schon damit geholfen, daß die Änderung seines ihm bequemen Tempos vorgezählt oder vortaktiert wird, oder daß man ihn selbst sie vorzählen läßt? Die Erfahrung lehrt gerade das Gegenteil. Es kommt nämlich öfters vor, daß der Anfänger dann mit dieser Hilfsmethode zwar ganz richtig zählt, sogar richtig Takt schlägt oder tritt, dabei aber doch nach wie vor fortfährt in seinen technischen Unrichtigkeiten.

Wird etwa jeder ausnahmslos dadurch schon taktfest, daß man ihn einfach ins Orchester steckt? Ist das etwa das Allheilmittel?

Wird etwa ausnahmslos jeder Stotterer, dessen Sprechgebrechen doch sicherlich ein Taktfehler ist, schon durch die bequeme Zähl- oder Taktmethode taktfest und von seiner Taktlosigkeit geheilt?

Tatsächlich ist das nicht der Fall. Und der physiologische Grund dafür ist folgender: Die Zähl- oder Taktiermethode wendet sich an das physiologische Taktgefühl. Daher kann sie dieses Zeitgefühl sehr wohl wecken, ausbilden und verfeinern. Sie vermag wohl auch die Klang- und Lautvorstellung zu regulieren.

Das aber, was dabei übersehen ist, das ist die Vorfrage: Ist es denn etwa bloß das Zeitgefühl oder bloß der Zeitsinn, dessen Mangel das Asthma bedingt oder das Stottern oder die Taktfehler in der musikalischen Technik? Die Tatsache darf doch länger nicht mehr vergessen werden, daß zur vollendeten Fertigkeit, zur gekonnten Technik doch noch eine Voraussetzung gehört. Und das ist etwas Elementares. Der Bewegung geht die Bewegungsvorstellung voraus. Und diese elementare Bewegung muß zunächst einmal mechanisch gekonnt sein. Solange eine mechanische Impotenz besteht, solange hilft das beste Taktieren nicht. Jeder Musiklehrer weiß, daß außer dem gut ausgebildeten Taktgefühl noch eins zur technischen Fertigkeit gehört. Und das ist die elementare Bewegung, die mechanische Potenz. Physiologisch ist aber die Vorbedingung für die Fertigkeit der Elementarbewegung noch etwas anderes, etwas Elementares. Und das ist die exakte, prompte Relaxion.

Die Präzision einer Bewegungsreihe, namentlich einer komplizierten, die spielend leicht vor sich gehen soll, hängt weniger von der Fähigkeit des Muskels ab, sich prompt zu kontrahieren, als vielmehr von seiner Fähigkeit, prompt und vollkommen zu relaxieren. Das Maximum der Entspannung ist noch weit wichtiger als das Minimum, die richtige Dosis der Spannung. Dazu kommt, daß es umgekehrt viel schwieriger ist, vollkommen, maximal, zu entspannen, als gehörig, minimal, zu spannen.



Zu kontrahieren ist ja der Muskel gewohnt, d. h. eingeübt. Wir sind nun einmal mit der gesamten Muskulatur auf Kontraktion eingestellt. Daher geht diese Funktion ganz allein, von selbst, automatisch, leicht von statten. Hingegen auf Relaxion sind wir nicht eingeübt. Die völlige Entspannung ist stets ungekonnt. Auf ihrer exakten Fähigkeit beruht nun aber einmal jede Kunstübung.

Diese einfache Tatsache, auf die ich so großen allgemeinen Wert für die spezielle angewandte Muskelphysiologie, -pathologie und -therapie lege, ist höchst seltsamerweise in der klassischen Literatur noch niemals erwähnt worden. Weder die spezielle Pathologie des Asthmas oder des Stotterns, noch die Physiologie der Muskelphysik, noch die Physiologie der Bewegungen heben diese praktisch so überaus wichtige Tatsache gebührend hervor.

Sehr instruktive Beweismittel aber liefert hierfür die Erfahrung der Pädagogik in der Tonsprache.

An der Fähigkeit, schnell und maximal zu relaxieren, fehlt es dem Stotterer. Das ungekonnte Maximum der Entspannung ist zugleich der Grund für die bei jedem Anfänger in der Erlernung einer Technik, d. h. einer Kunstübung, sich regelmäßig wiederholende Übertreibung in der Aktivierung, in der Überspannung der Muskeln. Der physiologische Fehler jedes Anfängers in jeder Technik ist die Überanstrengung, die Überspannung, ebenso wie umgekehrt jede Überanstrengung, jede berufliche Asthenie mit ihren Folgezuständen, bis zu den krampfähnlichen Erscheinungen, nichts anderes ist als die Folgeerscheinung der falschen, behelfsmäßig ausgeführten Koordination.

Und an genau eben derselben Fähigkeit gebricht es dem Asthmatiker dann, wenn sich aus irgendeinem Grunde irgendwelche Schwierigkeiten und Widerstände dem Atmungsmechanismus entgegenstellen. Tatsache ist ja jedenfalls, daß der Asthmatiker im Anfall nicht zur Ruhepause, nicht zur Ruhelage gelangt, und zwar kommen weder die Inspirationsmuskeln zur Maximalentspannung, zum Nullpunkt der Spannung, noch kommen die Exspirationsmuskeln zur Maximalentspannung, zum Nullpunkt der Spannung. Denn dieser zeitliche Nullpunkt und dieser mechanische Nullpunkt ist für beide Antagonisten unter physiologischen Verhältnissen der gleiche: die Atempause.

Deshalb messe ich dem Fehlen der Atempause im Asthmaanfall eine so hohe Bedeutung bei. Seltsamerweise ist auch diese klinisch unbestrittene Tatsache in der Literatur bisher übersehen worden.

Die Physiologie der Atempause wird in der allgemeinen und speziellen Physiologie übergangen.

Sie wird nicht einmal in den modernen Spezialwerken auch nur versucht. Die Bedeutung der Entspannung für das Wechselspiel der Muskulatur wird gar nicht gewürdigt. Dabei ist ja gerade für das Muskel-



spiel dieser respiratorischen Koordinationsbewegungen die Ruhepause der maximalen Entspannung von ganz besonderer Bedeutung. Denn jeder Atemwechsel ist zugleich ein Antagonistenwechsel, also ein Koordinationswechsel.

Aber auch allgemein ist die Relaxion ein in der allgemeinen Muskelphysiologie bisher übersehenes Phänomen des Muskels. Auch die pathologische Physiologie der Bewegungen hat dieses Element der Muskelmechanik übersehen. Und daher ist die Bewegungslehre auf einen toten Punkt geraten.

„Gegenüber den zahllosen Untersuchungen, wie ein Muskel sich zusammenzieht, ist die Frage, wie er wieder erschlafft, ungebührlich in den Hintergrund getreten", so sagt mit Recht der geistvolle Verfasser des Werkes: „Die Elastizität, eine Grundfunktion des Lebens", *Buttersack*.[1]) Dennoch haben die folgenden Autoren und auch *Förster* den Fehler begangen, dieses wichtige Element der Relaxion nicht konsequent mit in Rechnung gezogen zu haben.

Zur Erkenntnis des wahren Wesens des Asthmas sind drei heterogene und bisher abseits gelegene Wissensgebiete miteinander zu einem Grenzgebiet zu verbinden. Diese drei Disziplinen, die nicht nur der Erforschung des Asthmas bisher fern und weitab lagen, sondern sich auch untereinander fremd gegenüberstanden, sind:

1. a) Physiologie der Atembewegungen.
   b) Unfertigkeit in der technischen Beherrschung der respiratorischen Koordinationsbewegungen, Asthma.
   c) Pädagogisch-didaktische Übungstherapie.
2. a) Physiologie der Sprachbewegungen.
   b) Unfertigkeit in der technischen Beherrschung der artikulatorischen Koordinationsbewegungen, Mängel und Gebrechen in der technischen Fertigkeit der Wortsprache.
   c) Pädagogisch-didaktische Übungstherapie.
3. a) Physiologie der Instrumentalbewegungen.
   b) Unfertigkeit in der technischen Beherrschung der musikalischen Koordinationsbewegungen.
   c) Pädagogisch-didaktische Übungstherapie zur Erlangung der technischen Fertigkeit in der Tonsprache.

Und gerade diese Pädagogik beansprucht doppeltes Interesse. Denn:

a) erstens sind die Verbindungen von Ohr und Muskel, von Gehör und technischer oder Kunstübung so innige, daß mit Recht das Ohr als der beste Führer für die Bewegung der Kunstübung angesehen und benutzt wird; Ich[2]) habe das ausgeführt.

[1]) „Die Elastizität, eine Grundfunktion des Lebens." 1910. Stuttgart.

[2]) „Die Elementaranalyse der Sprache." Monatsschr. f. Ohrenheilk. 1921, S. 870—887.



b) zweitens ist die Pädagogik der Kunstübung einer jeden Instrumentaltechnik die beste Führerin für die Einsicht in die allgemeine physiologische Muskelmechanik und ebenso für die Erkenntnis der speziellen angewandten Muskelphysik.

4. Und diese physiologische Muskelmechanik ist der Berührungspunkt des Grenzgebietes, zu dem die Kreise jener Gebiete genähert werden müssen.

Hier ist der Hebel anzusetzen, um an den Grundquell der Einsicht in die letzte Ursache und das eigentliche Wesen der Pathologie des asthmatischen Anfalls vorzudringen. Auf diesem Wege muß man zur rationellen, zur kausalen Therapie des Asthmas gelangen. Und das ist die pädagogisch-didaktische Therapie, die physiologische Mechanotherapie.



(Aus der II. Inneren Abteilung [Leiter: Geheimrat Prof. Dr. *Zinn*] und dem bakteriologischen Laboratorium [Leiter: Prof. Dr. *L. Rabinowitsch-Kempner*] des Städt. Krankenhauses Moabit, Berlin.)

Strahlenpilz-(Streptothrix-)Meningitis.

Von

Dr. Rudolf Neumann und **Lydia Rabinowitsch-Kempner.**

(Eingegangen am 28. März 1922.)

Die Pilzart, die heute allgemein als Streptothrix bezeichnet wird, wurde zum erstenmal in der menschlichen Pathologie von *Graefe* im Jahre 1855 in entzündeten Tränenkanälchen gefunden. Nach diesem später von *Förster* bestätigten Funde wurde dieser Pilz seitdem auch bei zahlreichen anderen Organerkrankungen des Menschen und verschiedener Tierarten nachgewiesen, besonders nachdem es hinsichtlich seiner äußeren Form, seiner biologischen und kulturellen Eigenschaften, wie auch seiner Stellung im System ähnlicher Pilzarten von *Ferdinand Cohn*, *Lachner-Sandoval*, *Berestneff*, *Baumgarten*, *Plaut* und vor allem von *Petruschky* genauer beschrieben worden war. Es liegt jetzt eine große Reihe von kasuistischen Mitteilungen in der Literatur vor, aus denen hervorgeht, daß der Streptothrixpilz, der zwischen den Hypo- und Schizomyceten steht, sich fast in allen Organsystemen ansiedeln und charakteristische Veränderungen daselbst hervorbringen kann. Treffend ist deshalb die kurze Definition *Plauts*, der unter Streptothrichomykosen „Krankheiten der Haut, der Schleimhäute, der Knochen, des Verdauungs-, des Respirationsapparates und des Gehirns versteht, welche durch feinste Fadenpilze hervorgerufen werden, die echte Verzweigungen bilden und sich durch Segmentation und Sporenzerfall am Ende der Hyphen vermehren". Eine eingehende Beschreibung des Streptothrix verdanken wir vor allem *Petruschky* in seiner Abhandlung im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen vom Kolle und Wassermann. Allerdings ist das von *Petruschky* aufgestellte System neuerdings von *Lieske* stark angegriffen worden. Hierauf, wie auf die bakteriologisch-biologische Diagnose soll erst später eingegangen werden. Wenn nun auch der Streptothrix alle Organsysteme, wie schon beschrieben, befallen kann, so zeigt er doch besondere Prädilektionsstellen. In erster Linie steht die Lunge, wo der Pilz bekanntlich der Tuberkulose ganz ähnliche



Erkrankungen macht. Über Lungenstreptothrichose bestehen die meisten Veröffentlichungen, erst im letzten Jahre sind wieder einige Fälle, so von *Glaser* und *Hart*, von *Lenhartz* und anderen eingehend beschrieben worden. Relativ häufig sind auch die Fälle, wo es vom Primärherd, sei es in der Lunge, in der Haut usw., aus zu Metastasierungen in anderen Organen und zu echten Streptothrixpyämien gekommen ist. Solche Fälle sind von *Schottmüller* und *Fraenkel*, von *Eppinger*, *Engelhardt* und *Löhlein*, *Conty* und *Boni* und anderen mitgeteilt worden. Dabei gelang es mitunter auch, wie in dem *Schottmüller*schen Falle, Streptothrix im Blute zu finden. Auffallend oft kommt es auch zu einer Ansiedlung des Streptothrix im Zentralnervensystem. Dabei handelt es sich aber fast ausschließlich um metastatische, lokalisierte Gehirn- oder Rückenmarksabscesse bei allgemeiner Streptothrixpyämie oder Primärerkrankungen anderer Organe, besonders der Lunge, der Haut usw. So hat *Abramow* (1912) die Streptothrichosen des Zentralnervensystems zusammengestellt. Im Anschluß an einen selbst beobachteten Fall von metastatischem Gehirnabsceß bei Bronchiektasie und Lungengangrän werden von ihm 11 Fälle von metastatischen Streptothrixgehirn und -Rückenmarksabscessen aus der Literatur mitgeteilt (*Eppinger*, *Ferré* und *Faquet*, *Gabrezen*, *Rivière*, *Bèrestneff*, *Ferrari*, *Engelhardt*, *Löhlein*, *Horst*, *Ritter*, *Chiari*). Die Zahl der Fälle hat sich inzwischen noch vermehrt (*Petruschky*, *Lenhartz*). Gegenüber diesen metastatischen Gehirnstreptotrichosen, die mitunter sekundär, wie z. B. bei dem *Eppinger*schen Fall, durch Einbruch des Abscesses in die Ventrikel zu einer Meningitis führte, sind echte, lymphogen entstandene Streptothrixmeningitiden außerordentlich selten. Nur zwei Fälle sind genauer beschrieben. Zwar soll nach *Caminitis* Angabe *Almquist* bei 2 Fällen von Meningitis Streptothrix gefunden haben, doch ist eine genauere Beschreibung dieser Fälle nicht auffindbar. In dem Falle von *Naunyn*, dem es gelang bei einem Mädchen mit Chorea aus den Meningen streptothrixähnliche Pilzfäden zu isolieren, handelte es sich, wie das Sektionsprotokoll ergibt, um allgemeine Streptothrixpyämie.

Eindeutiger ist der Fall von *Eicken* und *Huntemüller*. Allerdings kam es hier zunächst zu einem Gehirnabsceß und sekundär erst zu einer Meningitis. Aber der Gehirnabsceß ist dabei durch direkte Fortleitung des Streptothrix auf dem Lymphwege entstanden. Es handelte sich um einen 18jährigen, jungen Mann, der seit früher Jugend an chronischer Otitis nach Scharlach litt und plötzlich unter den Erscheinungen einer Meningitis und akuten Otitis erkrankte und starb. Die Sektion ergab Temporallappenabsceß mit Durchbruch in den Ventrikel und Meningitis. In dem frisch eröffneten Absceßeiter fanden sich schlanke, säurefeste Stäbchen, die Tuberkelbacillen äußerst ähnlich sind. Im Antiforminanreicherungsverfahren wuchsen dann aus dem Absceß-



eiter und Glycerinagar kreideweiße, fest anhaftende Kulturen mit Schimmelgeruch, die aus langen Fäden mit senkrecht vom Hauptfaden abgehenden, echten Verzweigungen bestehen. Daraus ließ sich mit Sicherheit die Diagnose auf Streptothrichose stellen. Es handelt sich also um Streptothrixgehirnabsceß mit sekundärer Meningitis, ausgehend von Otitis media.

Einen ähnlichen Fall teilte *Sternberg* auf der 14. Tagung der deutschen pathologischen Gesellschaft in Erlangen mit: Ein 12jähriger Knabe, dessen Mutter an Tuberkulose gestorben war, erkrankte unter meningitischen Erscheinungen. Im stark getrübten Lumbalpunktat zeigten sich außer Eiterzellen lange, dünne, oft wie segmentierte, gerade und gewundene, vielfach verzweigte Fäden. Neben sehr langen Fäden waren auch zahlreiche kurze Stücke und kleinste, kokkenähnliche Gebilde vorhanden. Alle diese Mikroorganismen waren grampositiv. Die Kultur gelang allein im Bouillonkolben. Mit Lumbalpunktat subdural geimpfte Kaninchen gingen nach 16 bzw. 40 Tagen ein; im Absceß von der Impfstelle fanden sich Pilzfäden und kokkenähnliche Formen. Auf Grund dieses bakteriologischen Ergebnisses wurde die Diagnose Streptothrix gestellt. Bei der Obduktion wurde eitrige Cerebrospinalmeningitis und eine linksseitige Otitis und Thrombophlebitis des Sinus transversus und petrosus festgestellt.

Auch aus dem meningealen Exsudat, dem Ventrikelinhalt und aus dem eitrigen Sekret des Mittelohres wurde der Streptothrixpilz gezüchtet. *Sternberg* kommt danach zu folgender Resumé: Es handelte sich mithin in dem vorliegenden Falle um eine offenbar im Anschluß an eine schleichend verlaufene, klinisch unbemerkt gebliebene Otitis, aufgetretene eitrige Cerebrospinalmeningitis, die durch einen Pilz aus der Streptothrixgruppe hervorgerufen worden war. Eine analoge Beobachtung konnte nach dem Autor in der Literatur nicht mehr aufgefunden werden. In der Diskussion zu diesem Vortrage *Sternbergs* berichtet *Wiesener* kurz über einen analogen Fall. Es handelte sich um eine Otitis media purulenta, in deren Eiter Streptothrixfäden gefunden wurden. Nach einigen Tagen kam das Individuum mit eitriger Meningitis zur Sektion. Auch im Eiter der Meningitis fand sich Streptothrix in Reinkultur.

Mithin sind also 3 Fälle bekannt von Streptothrixmeningitis im Anschluß an eine Streptothrixotitis.

Erwähnt muß hier endlich noch ein kurzer Bericht *Bernhardts* in der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft werden, worin *Bernhardt* mitteilt, daß er aus einem übersandten Lumbalpunktat, das von einer mit Verdacht auf epidemische Meningitis erkrankten Patientin stammte, eine Streptothrixkultur in Ascites-Agarröhrchen gewinnen konnte. Leider wurde die Sektion nicht ausgeführt, so daß der Fall nicht aufgeklärt werden konnte.

Vor kurzem hatten wir nun Gelegenheit, einen ähnlichen Fall von Streptothrixmeningitis zu beobachten, der klinisch, pathologisch und bakteriologisch eingehend untersucht wurde.

Die *Krankengeschichte* ist folgende:

Am 12. X. 1921 wurde der $3^1/_4$ Jahre alte Knabe Heinz R. schwer krank mit hohem Fieber ins Krankenhaus eingeliefert.

Vorgeschichte: Die Mutter des Pat. leidet an Lungenspitzenkatarrh. Eine Schwester der Mutter ist am Tbc. pulm. gestorben. Ein jüngerer Bruder des Pat. lag einige Zeit vorher wegen schwerer Lungentuberkulose im Krankenhaus.

Der Knabe hatte mit $1^1/_4$ Jahren an Keuchhusten, sonst wiederholt an Bronchitis und Durchfällen gelitten. Vor 3 Wochen soll er von einem anderen Kinde einen Steinwurf an den Kopf erhalten haben.

Die *jetzige Krankheit* begann plötzlich am 10. X., also 2 Tage vor der Aufnahme, abends mit Ohrenschmerzen. Sehr bald traten Fieber und Erbrechen auf. Da keine Besserung eintrat, wurde er am 12. X. ins Krankenhaus gebracht.

Aufnahmebefund. Am 12. X.: Leidlich kräftig gebautes, gut entwickeltes Kind, das einen schwer kranken Eindruck macht. Temperatur 40°, Cyanose des Gesichts. Das Sensorium erscheint nicht ganz frei, doch reagiert das Kind auf Anruf und gibt richtige Antworten. Häufiges Erbrechen. Der *Kopf* wird nach links gedreht gehalten und schmerzt stark bei Bewegungen. Es besteht *deutliche Nackensteifigkeit.*

Die Pupillen sind gleich weit und reagieren prompt auf Lichteinfall.

Zunge weiß belegt, trocken.

Rachenorgane o. B.

Ohren: links o. B., rechts: Trommelfell stark gerötet und mit Sekrettröpfchen bedeckt.

Herz: in normalen Grenzen, reine Töne.

Puls: stark beschleunigt (150), mäßig gefüllt, regelmäßig.

Lungen: heller Schall, Vesiculäratmen mit zahlreichen diffusen bronchitischen Geräuschen.

Leib: eingezogen, nicht sehr gespannt, Leber und Milz nicht vergrößert.

Urin: o. B.

Extremitäten: Arme o. B., Beine werden im Knie gebeugt gehalten. Gelenke frei.

Nervensystem: Kernigsches Phänomen deutlich positiv. Sehnenreflexe auslösbar, nicht verändert. Babinsky: negativ.

Diagnose: Meningitis cerebro-spinalis, ausgehend von Otitis media dextra.

Krankheitsverlauf:

13. X. zunehmende Verschlechterung des Befindens, in der Nacht sehr große Schwäche, häufiges Aufschreien, häufiges Erbrechen. Zeitweise völlige Benommenheit, zeitweise etwas klares Sensorium. Nackensteifigkeit und Kernig ausgesprochen. Allgemeine Überempfindlichkeit. Anfallsweise Zuckungen der Gesichtsmuskulatur und des rechten Armes.

Plötzlich auftretende Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit des linken Handgelenkes und linken 1. Metatarsophalangealgelenks. Rechtes Trommelfell noch stark gerötet. *Paracentese* (vom Spezialisten wird Aufmeißelung abgelehnt).

Lumbalpunktionen:

Druck im Liegen: 330 mm H_2O.

Liquor stark getrübt.

Nonne-Apelt: positiv.

Pandysche Reaktion: positiv.



Starke Zellvermehrung (bis 14 Zellen im Gesichtsfeld), die Zellen sind neutrophile Leukocyten.

Bakteriologisch: im Ausstrich zahlreiche grampositive, etwas gekrümmte Stäbchen, die nicht säurefest sind. Das Gesichtsfeld ist, wie bei einer Reinkultur, damit übersät.

Es werden 20 ccm Liquor abgelassen.

14. X. Temperatur 40,6°; große Unruhe, fast völlige Benommenheit, dauernd Erbrechen. Ausgesprochene meningitische Symptome. Wiederholung der Lumbalpunktion: Liquor anfangs bei hohem Druck fast eitrig, später etwas heller. Im Ausstrich findet sich wieder eine Aussaat der gleichen Stäbchen wie am Tag zuvor.

Nach der Punktion ist Pat. etwas ruhiger, die Gelenkschwellung, die am Nachmittag vorher auch das rechte Handgelenk ergriffen hatte, ist fast völlig geschwunden.

Blutaussaat wird angelegt.

Blutuntersuchung: ergibt normale Hämoglobin- und Leukocytenwerte. Bei der Auszählung des weißen Blutbildes findet sich eine geringe Lymphocytose, keine pathologischen, weißen Elemente.

15. X. zunehmender Verfall, häufige rechtsseitige Krämpfe und klonische Zuckungen der Gesichtsmuskulatur und der Arme. Es werden nochmals wenige Kubikzentimeter stark getrübten Lumbalpunktats entleert.

Mittags: Exitus letalis.

Sektionsbefund: (Dr. *Loewenthal*, pathologisches Institut des Krankenhaus Moabit).

Disseminierte Leptomeningitis der Basis und der Convexität, sowie des Rückenmarks. Eitrige Otitis media rechts, seröse links. Im Eiterausstrich von den Meningen finden sich dieselben Stäbchen wie im Lumbalpunktat in reichlicher Anzahl. Mikroskopisch sind die Gefäße der weichen Hirnhaut stark mit Blut gefüllt. In den Maschen liegt besonders in der Umgebung der Gefäße ziemlich viel fädig geronnenes Fibrin. Im übrigen finden sich dichte Anhäufungen von polymorphkernigen Leukocyten, Lymphocyten und spindeligen Zellen mit spindeligem Kern, wohl gewucherten, fixen Gewebselementen entsprechend. Nirgends greift die Entzündung auf die ganz reaktionslose Gehirnsubstanz über. Herz kräftig. Lungen: geringe akute Bronchitis. Milz: leichte Stauungsmilz. Mikroskopisch fällt eine typische Ätheromatose der Milzarterien mit starker Verdickung und Verfettung der subendothelialen Schichten auf, während die Arterien aller übrigen Organe frei von solchen Veränderungen sind. Ferner Verfettung des Follikelreticulums.

Leber: Fleckung des Parenchyms, zentrale Verfettung. Atrophie der lymphatischen Apparate im Darm. Accidentelle Involution der Thymus mäßigen Grades, die sich mikroskopisch bestätigt. Lipoidschwund und Hyperämie der Nebennieren.

Nieren: ganz vereinzelt basale Verfettung von Zellen gewundener und gerader Harnkanälchen ohne Zeichen von sonstiger stärkerer Zellschädigung. An einzelnen Stellen liegen in den Henleschen Schleifen dicke Kalkzylinder, sonst Glomeruli, Gefäße und Interstitium o. B.

Die bakteriologische Untersuchung ergab folgendes:

In den Ausstrichpräparaten des mehrfach untersuchten Lumbalpunktats fanden sich, wie bereits vorher erwähnt, zahlreiche, kurze, etwas gekrümmte, grampositive, nicht säurefeste Stäbchen, die sofort den Verdacht auf Entwicklungsformen von Strahlenpilzen aufkommen ließen.



Drusen oder Körnchen haben wir trotz vielen Suchens weder im Punktat noch im Sektionsmaterial nachweisen können. Die aus dem Punktat auf den verschiedensten Nährböden angelegten aeroben und anaeroben Kulturen zeigten in der ersten Generation ein sehr langsames Wachstum. Erst nach 10—14 Tagen entwickelten sich bei 37° in den aeroben Kulturen auf Bierwürze- und Traubenzuckeragar vereinzelte, dem Nährboden fest anhaftende Kolonien. Bei weiterer Verimpfung ging das Wachstum viel rascher vor sich. Die Kulturen entwickelten sich fast auf allen Nährböden, besonders üppig wuchsen sie aber auf Würzeagar, Glycerinkartoffeln und Traubenzuckeragar. In Bouillon bzw. Zuckerbouillon entwickelten sich die Kolonien nur, wenn Oberflächenimpfung gelang. Es bildete sich dann ein fester weißer Ring auf der Oberfläche, der später in sich zusammenschrumpfte und allmählich zu Boden sank. Die Bouillon selbst blieb völlig klar. Die stark hämolytischen Kolonien bilden auf den festen Nährböden (Traubenzuckeragar, Würzeagar, Löffler-Serum) einen zähen, lederartigen Belag. Auf Kartoffelröhrchen zeigen die Kolonien eine gelbbräunliche Färbung, besonders im untersten Teil der Röhrchen. Im obersten Teil des Nährbodens dagegen sieht man bereits nach wenigen Tagen den sehr charakteristischen kreidigen Sporenbelag. Ältere Kulturen, zumal wenn sie bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurden, erschienen völlig bedeckt von zuckerweißem Belag. Die Kulturen haben einen Modergeruch. Wie bereits oben hervorgehoben wurde, fanden sich im menschlichen Ausgangsmaterial nur kurze, bakterienartige Entwicklungsformen des Pilzes, keine Fäden, weder verzweigte noch unverzweigte. Dagegen erschienen die Mikroorganismen in den gezüchteten Kulturen meist als kürzere oder längere, unbewegliche echte Verzweigungen aufweisende Fäden, deren Dicke der von Bakterien entsprach. Die Verzweigung der Fäden war stets eine sekundäre Bildung. Es entwickelte sich zuerst die Hauptachse, an die sich dann die Verzweigung angliederte. Die Länge der Fäden und ihre Lagerung schwankte je nach dem Nährboden. So sahen wir in einfacher Bouillon fast nur sehr lange, dünne, verzweigte Fäden. Enthielt die Bouillon dagegen Traubenzucker, so sahen wir nur kurze, wenig verzweigte Fäden. In stark alkalischer Bouillon endlich konnten wir fast nur kurze Fäden und kokkenähnliche Gebilde nachweisen. Waren im Nährboden die Fäden stark entwickelt, so waren sie häufig miteinander fest verschlungen und zeigten zopfartige Gebilde. In den Kulturen sahen wir häufig Involutionsformen, körnigen Zerfall der Fäden, kokkenartige Gebilde und zumal in älteren Kulturen sogenannte Luftsporen.

Was die pathogenen Eigenschaften des Pilzes betraf, so rief er im Ausgangsmaterial (Lumbalflüssigkeit) auf Meerschweinchen intraperitoneal verimpft, nach 2 Tagen eine Peritonitis hervor. Aus dem peritonitischen Belag und dem Blut der verendeten Tiere konnte der



Stamm wiederum herausgezüchtet werden. Mit Reinkulturen an Meerschweinchen, Mäusen und Kaninchen ausgeführte Impfungen ergaben eine nur geringe Pathogenität der Stämme für Meerschweinchen. Mäuse und Kaninchen verhielten sich refraktär.

Auf Grund dieser Eigenschaften ergibt sich eindeutig, daß der von uns aus dem Lumbalpunktat gezüchtete und als der Erreger der Meningitis erwiesene Pilz in die von *Petruschky* als Trichomyceten bezeichnete Pilzgattung, und zwar in die Untergruppe Streptothrix, einzureihen ist. Was nun die Stellung dieser Pilze im botanischen System anbelangt, so muß zugegeben werden, daß darüber noch keine volle Klarheit besteht. Besonders durch eine in neuester Zeit erschienene ausführliche Monographie über Strahlenpilze von dem Heidelberger Botaniker *Lieske* ist die Systemfrage wieder in Fluß gekommen. Die bisherige hauptsächlich von *Petruschky* aufgestellte Gruppierung muß nach den eingehenden; langjährigen Studien *Lieskes* in vieler Beziehung revidiert werden. Nach *Petruschky* bildet der Streptothrix zusammen mit dem Aktinomyces die Familie der Haarpilze oder Trichomyceten, deren Haupteigenschaft die Bildung von sehr feinen Fäden mit echten Verzweigungen ist. Die Trichomyceten gehören nach *Petruschky* zu den echten Pilzen oder Hyphomyceten. Sie stehen entwicklungsgeschichtlich den eigentlichen Spaltpilzen oder Schizomyceten schon sehr nahe, am nächsten den sogenannten Trichobakterien mit den Species Cladothrix und Leptothrix, die schon echte Bakterien sind, mit der besonderen Fähigkeit, Fäden mit falschen Verzweigungen bilden zu können.

Demgegenüber sind nach *Lieske* der Streptothrix wie der Aktinomyces, die, wie gleich erläutert werden wird, nach ihm echte Strahlenpilze und identisch sind, eine selbständige Organismengruppe, die zwischen den Bakterien und Pilzen steht, und zwar den Bakterien wesentlich näher als den Hyphomyceten. Während sich von den Strahlenpilzen zu den Bakterien lückenlos alle denkbaren Übergänge finden, besteht dagegen eine wesentliche Kluft zwischen ihnen und den echten Pilzen, mit denen sie nur eine rein äußere Ähnlichkeit, nämlich die Bildung von echten, langen, monopodial verzweigten Fäden, haben. Unter den bekannten Bakterien sind der Tuberkelbacillus und der Diphtheriebacillus die nächsten Verwandten dieser Pilze. So bilden diese Bakterienarten, besonders die Tuberkelbacillen, unter Umständen Entwicklungsformen, die ganz den Strahlenpilzen gleichen. Während weiter *Petruschky* den Streptothrix scharf von der eigentlichen Strahlenpilzgruppe, dem Aktinomyces trennt und beide als Untergruppen der Trichomycete oder Haarpilze auffaßt, sind nach *Lieske* beide Arten echte Strahlenpilze und im Grunde identisch, eine Ansicht, die auch *Benda* schon seit langem vertritt. Die bisher als Unterscheidungsmerkmale beider



beschriebenen morphologischen und pathologischen Eigenschaften hinsichtlich Länge der Fäden, Form und Farbe der Kolonien, Fähigkeit der Sporenbildung, Sauerstoffbedürfnis usw. sind nämlich nach *Lieske* nicht nur unter verschiedenen äußeren Einflüssen äußerst veränderliche Eigenschaften, sondern sie ändern sich auch allmählich oder sprunghaft bei einem Stamm unter konstanten äußeren Bedingungen. Keines der bisher zur Kennzeichnung des Artcharakters der Strahlenpilze beschriebenen Merkmale hat sich als konstant erwiesen. Wenn wir in der Einleitung den von uns gezüchteten Pilz als Streptothrix bezeichnet haben, so sind wir also darin noch den Ausführungen der bisherigen Autoren, besonders *Petruschky*, gefolgt. Richtiger wäre es, mit *Lieske* die bisher bestehenden Gebräuche der Benennung von Strahlenpilzen fallen zu lassen, da die Artbezeichnungen nicht mehr dem heutigen Stande der Wissenschaft entsprechen und von einer speziellen Namengebung überhaupt abzusehen, sich vielmehr auf eine genaue morphologische und physiologische Beschreibung der im einzelnen Falle als Krankheitserreger erkannten, zur Gesamtgruppe der Strahlenpilze gehörigen Keime zu beschränken, bis völlige Klarheit auf diesem so interessanten Gebiete geschaffen ist.

Zusammenfassung.

Bei einem 3jährigen Knaben trat im Anschluß an eine Otitis media acuta eine schnell ad exitum verlaufende Meningitis auf. In vivo fanden sich im Lumbalpunktat mehrfach grampositive, nicht säurefeste Stäbchen in großer Zahl. Im Kulturverfahren und im Tierexperiment mit dem Lumbalpunktat wird ein typischer Strahlenpilz gezüchtet, der als Erreger der Otitis und Meningitis aufzufassen ist. Bisher sind nur 3 ähnliche Fälle in der Literatur beschrieben. Trotz der Seltenheit der Streptothrix-Otitis und Meningitis sollte in Zukunft mehr auf die evtl. Anwesenheit von Strahlenpilzen im Ohreiter und vielleicht auch in Cerumen geachtet werden. Interessant ist bei dem Fall auch noch die Tatsache, daß der Knabe aus einer stark tuberkulös belasteten Familie stammt, ebenso wie der Fall *Sternbergs*, woraus sich wieder ein gewisser Zusammenhang zwischen Strahlenpilz und Tuberkulose ergibt, ein Zusammenhang auf den schon wiederholt hingewiesen wurde.

Literatur.

[1]) *Graefe*, Arch. f. Ophthalmol. **1**, 284; **2**, 224. — [2]) *Ferd. Cohn*, Biol. Mitteil. über Bakterien. 51. Jahresber. d. Ges. f. vaterl. Kultur, Breslau 1874, S. 116—119; Beitr. z. Biologie der Pflanzen **1**, H. 3. 1875. — [3]) *Lachner-Sandoval*, Über Strahlenpilze. Eine bakt.-botan. Untersuchung. Straßburg 1898. — [4]) *Berestneff*, Zentralbl. f. Bakteriol. **26**, 390. 1899. — [5]) *Baumgarten*, Patholog. Mykologie. — [6]) *Plaut*, Mykosen, in Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. u. Therapie innerer Krankheiten **2**,



567. — [7]) *Petruschky*, in Kolle-Wassermann, Handb. d. pathog. Organismen. — [8]) *Glaser* und *Hart*, Über Lungenstreptotrichose. Zeitschr. f. klin. Med. **90**, H. 5 u. 6. — [9]) *Lenhartz*, Über Lungenstreptotrichose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136**, H. 3 u. 4. — [10]) *Schottmüller* und *Fraenkel*, Über Streptothrichoses hominis. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 25. Sitzungsber. d. biol. Abt. d. ärztl. Ver. in Hamburg. — [11]) *Eppinger*, Wien. klin. Wochenschr. 1890, H. 17 u. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. **9**, 287. 1891. — [12]) *Engelhard* und *Löhlein*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **35**. 1903. — [13]) *Conti* und *Boni*, Clin. med. Ital 1905. — [14]) *Abramow*, Zur Frage über die Streptothrichose des Zentralnervensystems. Zentralbl. f. Bakteriol. **61**, 418. 1912. — [15]) *Ferré* und *Faquet*, Sem. méd. 1895, S. 359. — [16]) *Sabrazès* und *Rivière*, Sem. méd. 1895. — [17]) *Bernstneff*, Prager med. Wochenschr. 1901. — [18]) *Ferrari*, Wien. klin. Wochenschr. 1899. — [19]) *Horst*, Zeitschr. f. Heilkunde **24**. — [20]) *von Ritter*, Prager med. Wochenschr. 1900, Nr. 44. — [21]) *Löhlein*, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 3. — [22]) *Chiari*, Zeitschr. f. Heilkunde **21**. — [23]) *Petruschky*, Verhandl. des Kongr. f. inn. Med. 1898. — [24]) *Caminiti*, Zentralbl. f. Bakt. Abt. 1, 1912, S. 423. — [25]) *Naunyn*, Mitteilungen aus der med. Klinik in Königsberg. Zit. nach Eppinger in Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. 1891. — [26]) *Eiken* und *Huntemüller*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 39 und 40. Sitzungsber. der med. Ges. zu Gießen vom 2. u. 6. VII. 1919. — [27]) *Sternberg*, Zur Kenntnis der Streptothrixmeningitis. Verh. d. Dtsch. pathol. Ges. 1910, S. 215. — [28]) *Bernhardt*, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 25. — [29]) *Lieske*, Morphologie und Biologie der Strahlenpilze. Leipzig, Bornträger 1921. — [30]) *Benda*, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 15 u. 16.

(Aus der II. medizinischen Klinik der Charité in Berlin [Direktor: Geh.-Rat *Kraus*].)

Untersuchungen über das Hämoglobin beim gesunden und blutkranken Menschen.

Von

Erich Leschke und **Kurt Neufeld.**

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 28. Februar 1922.)

Die Frage nach der Einheitlichkeit des Blutfarbstoffes beim gesunden und kranken Menschen ist in den letzten Jahrzehnten wiederholt Gegenstand ausgedehnter und mühseliger Untersuchungen gewesen. Zwei Tatsachen sind es vor allem, die den Gedanken eines verschiedenen chemischen Verhaltens des Hämoglobins beim Gesunden gegenüber dem Anämischen, namentlich dem perniziös Anämischen, nahelegen, nämlich das zuerst von *Fr. Kraus* sichergestellte normale Verhalten des Gaswechsels beim Anämischen, sodann die augenfällige Verschiedenheit der Farbe des perniziös-anämischen Blutes im natürlichen Zustande sowohl wie im gefärbten Ausstrichpräparat, und der Nachweis von Methämoglobin und Hämatin im Serum dieser Kranken. Die Beobachtung von *Kraus*, daß selbst bei hochgradiger Blutarmut sowohl der Sauerstoffverbrauch wie die Kohlensäureausscheidung nicht nur nicht herabgesetzt sind, wie man aus unrichtig gedeuteten Versuchen von *Bauer* fälchlich geschlossen hatte, sondern sogar häufig die höchsten physiologischerweise beobachteten Werte erreichen, und die bestätigenden Nachprüfungen von *Bohland*, *Thiele* und *Nehring* sowie von *Magnus-Levy* erforderten eine Erklärung dieses auffälligen Verhaltens. Eine solche hätte nun leicht gegeben werden können, wenn der Nachweis einer höheren Sauerstoffkapazität des anämischen Blutes hätte erbracht werden können. Dieser Erklärungsmöglichkeit kamen nun die Arbeiten von *Bohr* sehr entgegen, der trotz der außerordentlich exakten und grundlegenden Untersuchungen von *Hüfner* über die Gleichheit der Sauerstoffkapazität und Lichtextinktion verschiedene Hämoglobine behauptete, daß nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern auch bei einem und demselben Individuum das Hämoglobin eine wechselnde Zusammensetzung habe, da es aus einer Mischung



verschiedener Hämoglobine mit verschiedener Sauerstoffkapazität bestehe. Diese Ansicht wurde auch durch Untersuchungen von *Abrahamson*, *Haldane* und *Smith* sowie von *Tobiesen* unterstützt. Es liegt auf der Hand, daß eine Veränderlichkeit der Sauerstoffkapazität eine ungemeine Bedeutung für die Regulation des Sauerstoffaustausches zwischen Blut und Gewebe, namentlich unter pathologischen Verhältnissen, besitzen würde.

Bei der grundlegenden Bedeutung dieser Frage für den Stoffwechsel des Gesunden und Kranken, die gerade durch seine eigenen oben erwähnten Untersuchungen aufgeworfen worden war, hat *Fr. Kraus* bereits vor 22 Jahren gemeinschaftlich mit *Kossler* und *Scholz* Bestimmungen der Sauerstoffkapazität des Blutes von Tieren sowohl wie von gesunden und kranken Menschen ausgeführt. Es wurde defibriniertes Blut verarbeitet, mittels einer Quecksilberpumpe entgast und die gewonnenen Gase mittels des *Hempel*schen Apparates durch Absorption in Kalilauge sowie Pyrogallol bestimmt. Zur Messung des Hämoglobingehaltes wurde die Bestimmung des Lichtextinktionskoeffizenten mit dem *Glan*schen Spektrophotometer benutzt. Das Ergebnis dieser Untersuchung war, daß die Sauerstoffkapazität von 1 g Hämoglobin zwischen 91 und 197, meist aber um die Mittelzahl 137 schwankend gefunden wurde. Jedenfalls wurde aus diesen Versuchen der Schluß gezogen, daß ausgenommen vielleicht von 2 Fällen stärkster Anämie keine Tatsache gefunden wurde, welche die Annahme einer verschiedenen Zusammensetzung des Hämoglobins beim Gesunden und Blutarmen notwendig machte. Immerhin lassen die genannten weitgehenden Differenzen (91—197) wie der beobachtete Mittelwert (137), der höher liegt als die theoretisch nach *Hüfner* berechnete Sauerstoffkapazität (134), es wünschenswert erscheinen, mit Hilfe einer genaueren Methodik weniger divergente Zahlen zu ermitteln, um so mehr als *Bohr* gerade aus diesen Zahlen von *Kraus* und seinen Mitarbeitern den Schluß auf eine weitgehende Verschiedenheit der Sauerstoffkapazität verschiedener Hämoglobine gezogen hat.

Die Untersuchungen der folgenden Jahre gaben der *Bohr*schen Ansicht von der Verschiedenheit des Blutfarbstoffes neue Stütze. *Bornstein* und *Franz Müller* fanden zwischen spektralem Verhalten, Sauerstoffbindungsvermögen und Eisengehalt keine konstanten Beziehungen, und *Mohr* fand nach Aderlässen bei Tieren einen oft erheblichen Anstieg der Sauerstoffkapazität — bis auf 200 ccm Sauerstoff für 100 g Hämoglobin — und glaubt, in diesem Anstiege eine kompensatorische Schutzvorrichtung des blutarmen Organismus zur besseren Gewährleistung der Sauerstoffzufuhr zu den Geweben sehen zu müssen. Von anderer Seite wurde die Annahme der Verschiedenheit des Blutfarbstoffes dadurch gestützt, daß *Senator*, *Mohr* und *Lommel* bei der Polycythämie ein auffallend niedriges Sauerstoffbindungsvermögen (80—100 ccm Sauerstoff auf 100 g Hämoglobin) fanden.

Alle die bisher genannten Untersuchungen beruhten jedoch auf der spektrophotometrischen Bestimmung des Lichtextinktionskoeffizienten nach *Hüfner*, eine Methode, gegen deren Genauigkeit von *Aron* und *Franz Müller* gewichtige Bedenken erhoben wurden. Da aber die Genauigkeit der Hämoglobinbestimmung die unerläßliche Voraussetzung einer genauen Bestimmung seiner Sauerstoffkapazität bildet und diese in den bisher genannten Untersuchungen nicht mit Sicherheit gewährleistet zu sein schien, benutzten *Morawitz* und *Röhmer* zur Bestimmung des Hämoglobins die Methode von *Haldane* (Überführen des Blutfarbstoffes in Kohlenoxydhämoglobin und colorimetrische Vergleichungen mit einer Standardlösung). Dabei ergab sich eine völlige Übereinstimmung mit dem

Sauerstoffbindungsvermögen des Hämoglobins beim Gesunden sowohl wie beim Blutarmen. Trotzdem weisen *Morawitz* und *Röhmer* mit Recht ausdrücklich darauf hin, daß diese Tatsache keineswegs für die Einheitlichkeit des Blutfarbstoffes im Sinne *Hüfners* und gegen die Annahme seiner Verschiedenheit im Sinne *Bohrs* spricht. Denn es ist wohl möglich, daß sich bei gleichem Hämoglobingehalt der Eisengehalt oder der Extinktionskoeffizient verschieden erweisen und unabhängig vom Hämoglobingehalt verändern. Diese noch offenbleibende Frage suchte *Butterfield* auf Anregung von *Erich Meyer* im Laboratorium von *Hüfner* und nach dessen Tode in der Klinik von *Fr. von Müller* durch Vergleich der Lichtextinktion des Eisengehaltes und der Kohlenoxydaufnahme im Blute von Gesunden und Blutkranken zu entscheiden. Durch eine Verbesserung der spektrophotometrischen Methode konnte *Butterfield* den Wert des Lichtextinktionskoeffizienten genauer bestimmen, als dies in den früheren Untersuchungen möglich war. Seine Zahlen für den Koeffizienten E schwanken nur zwischen 156 und 158. Die Bestimmung der Kohlenoxydaufnahme geschah mit Hilfe der von *Hüfner* angegebenen Absorptionsmethode. Trotzdem der Verfasser selbst angibt (l. c. S. 210), daß „die Schwankungen der einzelnen Werte manchmal so groß sind, daß wir die Werte nicht als endgültig betrachten", kommt er doch zu so auffallend genauen Mittelwerten, die nur zwischen 1,30 und 1,35 ccm Kohlenoxyd pro Gramm Hämoglobin schwanken. Auch die Werte der Eisenbestimmung, die er mittels der inzwischen als keineswegs exakt erwiesenen Methode von *Neumann* gewann, — die auch von uns als ungenau aufgegeben werden mußte —, entsprechen mit einer uns nicht verständlichen Genauigkeit den theoretisch erforderten Werten und schwanken nur zwischen 0,32 und 0,34% Eisengehalt des Hämoglobins. Jedenfalls schloß *Butterfield* aus diesen Zahlen, daß die Lichtextinktion, der Eisengehalt und das Kohlenoxydbindungsvermögen des Hämoglobins beim Gesunden wie beim Blutkranken konstante Größen sind.

Die gasanalytische Methodik der Bestimmung des Kohlenoxydbindungsvermögens und das mit ihr gewonnene Ergebnis der Bestimmung von 1 Molekül Gas und 1 Molekül Eisen ist nun neuerdings von *Manchot* einer scharfen Kritik unterworfen worden. Durch Versuche an komplexen Eisensalzen zeigte er, daß *das Gasbindungsvermögen sich mit der Konzentration ändert* und ein konstantes Verhältnis undenkbar sei. Darum hängt die Gasaufnahme und Gasabnahme des Blutfarbstoffes ebenso wie bei Metallsalzlösungen von deren Verdünnung, dem Drucke, der Temperatur und der Reaktion der in der Lösung vorhandenen Salze ab. So kann die Gaskapazität des Blutfarbstoffes bis zu einem Grenzwerte von 2 Molekülen Gas auf 1 Molekül Eisen steigen (bei 8—10facher Verdünnung) und bei stärkerer Verdünnung wieder abnehmen. Diese Versuche führten wieder zu der von *Bohr* vertretenen Annahme der Verschiedenheit des Blutfarbstoffes zurück.

Eine weitere Förderung erhielt die Frage nach dem Verhältnis vom Sauerstoff zum Eisen im Blutfarbstoff gesunder und kranker Menschen durch die Arbeiten der *v. Krehl*schen Klinik. *Masing* zeigte, daß das Hämoglobin Gesunder und Anämischer die gleiche Lichtextinktion (1,54—1,61) und den gleichen Eisengehalt (0,27—0,30 mg Fe pro g Hglb mit der *Neumann*schen Methode) aufweist, und in gemeinschaftlichen Versuchen mit *Siebeck* fand er das Sauerstoffbindungsvermögen zu 112—120 ccm O_2 pro 100 g Hämoglobin, entsprechend einem durchschnittlichen Verhältnis von 2 Atomen Sauerstoff auf 1 Atom Eisen. Allerdings finden sich in den Arbeiten von *Masing* und *Siebeck* keine Angaben über das Verhältnis von O_2 : Fe beim Hämoglobin des *gleichen* gesunden bzw. kranken Menschen.

In allen bisher genannten Untersuchungen ist demnach die für die Charakterisierung des Hämoglobins unseres Erachtens wichtigste Frage

nach dem Verhältnis des Sauerstoffs zum Eisen im Oxyhämoglobinmolekül an einem und demselben Blute noch nicht untersucht worden, wenigstens nicht soweit es sich um die Frage nach der Einheitlichkeit oder Verschiedenheit des gesunden und anämischen *Menschenblutes* handelt. Nur die Frage nach der Einheitlichkeit des Hämoglobins bei verschiedenen *Tierarten* ist durch gleichzeitige Sauerstoff- und Eisenbestimmungen von *Peters* und *Barcroft* untersucht. Dabei wurden Werte von 394—411 ccm Sauerstoff auf 1 g Eisen gefunden, die von dem theoretisch berechneten Werte von 401 entsprechend 2 Atome Sauerstoff auf 1 Atom Eisen nur wenig abweichen.

Versuchstechnik.

Da es uns vor allen Dingen auf eine genaue Bestimmung des Sauerstoffs und des Eisens im Hämoglobin der roten Blutkörperchen ankam, sind wir in der Weise vorgegangen, daß wir das durch Venenpunktion gewonnene Blut in Natriumcitrat aufgefangen haben, derart, daß die gesamte Flüssigkeit 1% Natriumcitrat enthielt. Die roten Blutkörperchen wurden *sofort* ausgeschleudert und zweimal mit Kochsalzlösung ausgewaschen. Dieses Verfahren ist jedenfalls schonender und bequemer als das Defibrinieren. Im übrigen ergab sich bei Kontrollversuchen mit teils defibriniertem, teils durch Natriumcitrat ungerinnbar gemachtem Blute kein Unterschied. Der durch Ausschleudern in weiten Zentrifugengläsern bei 4000 Umdrehungen in der Minute gewonnene Blutkörperchenbrei enthielt sowohl beim Gesunden wie beim Blutarmen in der Raumeinheit ziemlich genau die gleiche Anzahl von roten Blutkörperchen, so daß sich auch bei der perniziösen Anämie die Makro- und Mikrocyten wenigstens in den von uns untersuchten Fällen ungefähr das Gleichgewicht halten und das durchschnittliche Volumen eines roten Blutkörperchens bei Blutarmen annähernd das gleiche ist wie bei Gesunden.

a) *Sauerstoffbestimmung.*

Die *Sauerstoffspannung* wurde mit dem Differentialmanometer von *Barcroft* gemessen. Der von uns benutzte Apparat wurde uns liebenswürdigerweise von Herrn Prof. *Plesch* zur Verfügung gestellt. Er stellt eine Modifikation des *Barcroft*schen dar und unterscheidet sich von ihm durch folgende Änderungen:

1. An den Verbindungsröhren zwischen den zum Auffangen des Blutes bestimmten Birnen und dem Manometer befindet sich auf jeder Seite ein *Dreiwegehahn*, der es ermöglicht, die Birnen jederzeit vom Manometer abzusperren, was besonders wichtig ist, um bei dem Vorhandensein von gasabsorbierenden Stoffen (z. B. Bilirubin im Serum [*Leschke*]) eine Störung durch nachträgliche Gasabsorption auszuschalten.

2. An jedem Manometerschenkel befindet sich unten eine kugelige Erweiterung, um den Einfluß der Außentemperatur auf das Manometer gleichmäßiger zu gestalten. Als Manometerflüssigkeit wurde Petroleum verwandt, mit welchem das Manometer so durchtränkt war, daß unter Zuhilfenahme von Deckglaskitt



eine vollkommene Dichtung erzielt wurde und keine auch nur capillare Verbindung mit der Außenluft mehr bestand. Dieses Dichten hat sehr viel Zeit und Mühe gekostet, und es scheint uns zweckmäßig zu sein, die großen Differentialmanometer nach *Barcroft* künftig genau so zu gestalten, wie das in seiner Monographie beschriebene kleine Differentialmanometer für 0,1 ccm Blut, d. h. ohne das mittlere Ventil. Die Berechnung des aus dem Blutfarbstoff ausgetriebenen Sauerstoffvolumens (v) geschieht nach der Formel: $v = h\left(\frac{V}{P} + A\right)$, wobei h die Differenz des beiderseitigen Manometerstandes, V das Birnenvolumen, P den Luftdruck und A den Durchmesser der Manometercapillaren bedeuten. Der Ausdruck $\frac{V}{P} + A$ stellt eine *Konstante* (k) dar, die für jede Seite des Manometers mit der zugehörigen Birne bestimmt werden muß ($v = h \cdot k$).

Zur Bestimmung dieser Konstante gibt es drei Wege:

1. Die *chemische* Methode von *Barcroft* mit Hilfe der Entwicklung einer bekannten Sauerstoffmenge aus einer bekannten Wasserstoffsuperoxydlsöung. Die hauptsächlichste Fehlerquelle dieser Methode beruht in der Schwierigkeit einer ganz exakten Bestimmung des Wasserstoffsuperoxydgehaltes der Testlösung.

2. Die Bestimmung der Konstante ist möglich aus der Berechnung der einzelnen Werte, aus denen sie sich zusammensetzt, nämlich V, P und A. Diese Methode ist 1912 von *Franz Müller* genau beschrieben worden und 1920 von *Wertheim* in Budapest ohne Kenntnis der *Müller*schen Arbeit gleichfalls angegeben worden. Die Schwierigkeit der Methode liegt in der genauen Bestimmung des Volumens der Birnen und des Manometers. Da man hierbei mit Flüssigkeiten arbeiten muß, welche einen bestimmten Dampfdruck besitzen usw., ist es einleuchtend, daß selbst bei peinlichster Arbeit Fehler unvermeidlich sind. Daher sind auch die Werte der Kalibrierung bei dieser physikalischen Methode um 2,2 bis 2,9% geringer.

3. Die einfachste und zugleich exakteste Kalibrierung des Differentialmanometers ist die von *Münzer* und *Neumann* angegebene Modifikation der *Peters*schen physikalischen Methode.

Wir haben die Kalibrierung gleichfalls mit **physikalischer Methodik** ausgeführt, und zwar auf folgende Weise: Das Volumen des entwickelten Gases v ist gleich dem Produkt der durch seinen Druck bedingten Meniskendifferenz h und der Konstante k. Es ist also:

$$v = h\,k\,, \text{ oder umgekehrt } k = \frac{v}{h}\,.$$

Wird demnach ein bestimmtes Volumen Gas (v) in das *Barcroft*sche Differentialmanometer hineingedrückt, welches eine Meniskendifferenz h erzeugt, so gibt der Quotient $\frac{v}{h}$ die Konstante k.

Die Kalibrierung des Differentialmanometers geschieht also, wie nebenstehende Abbildung veranschaulicht, in folgender Weise.

Ein System von dünnen Röhren, welches von l bis e_2 reicht, wird an die zu kalibrierende Birne — in der Abbildung an die rechte — bei e_1 angeschlossen. Dieses Röhrensystem besteht aus folgenden Teilen:

1. aus einer bei m und n winkelig abgebogenen Röhre, in deren Mitte sich ein Dreiwegehahn (d) befindet, welcher durch eine feine Capillare die Verbindung mit der Außenluft herzustellen erlaubt;

2. aus einer an die Knickung bei m angeschmolzenen genau graduierten Pipette (c), die bis C reicht;



3. an diese Pipette wird mit einem Gummischlauche (*b*) ein dünnes Glasrohr (*a*) angeschlossen.

Wenn wir diese kommunizierenden Röhren *a* und *c* mit dem sie verbindenden Schlauche *b* etwa zur Hälfte mit Wasser anfüllen, so haben wir vor uns zwei miteinander verbundene Manometer, einmal das eben genannte mit Wasser gefüllte Manometer *a*—*c* und zweitens das *Barcroftsche* Manometer *h*—*f*, das mit Petroleum gefüllt ist. Dieses ganze System wird in ein Wasserbad gehängt.

Zunächst stellt man nun durch Offenlassen aller Hähne ein gleiches Niveau in beiden Schenkeln eines jeden Manometers ein. Darauf werden die Hähne *i*—*d* geschlossen. Wenn hiernach wieder eine Niveaudifferenz eintritt, wird dieselbe durch fortschreitendes Öffnen und Schließen der Hähne endgültig beseitigt. Die Meniskenhöhen in beiden Systemen werden nunmehr abgelesen und notiert.

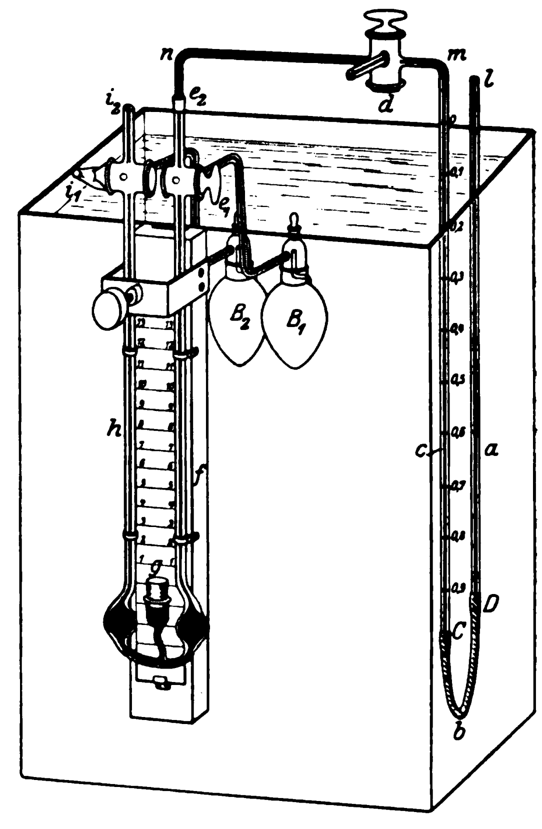


Abb. 1.

Nun erfolgt die eigentliche Kalibrierung. Die kommunizierende Röhre *a* wird gesenkt. Dadurch steigt das Niveau des Wassers in *c*, und durch die Verdrängung der Luft verschiebt sich auch das Niveau in dem *Barcroft*schen Manometer derart, daß das Petroleum in *f* sinkt und in *h* steigt.

Unmittelbar nach Beendigung dieser Senkung der Röhre *a* und der dadurch entstandenen Niveaudifferenz in beiden Manometern wird der Hahn e_1 wagerecht gestellt, so daß er nur mit der Birne (B_1) kommuniziert.

Nunmehr kann man das *Volumen* der durch die Differenz des Meniskenstandes in das Differentialmanometer eingepreßten Luft messen, und zwar geschieht das dadurch, daß durch Hebung der Röhre *a* wieder ein gleicher Meniskenstand mit der kommunizierenden Röhre *c* erreicht wird. Das Niveau, bei dem dieser Gleichstand erreicht wird, wird in der Röhre *c* abgelesen und notiert. *Die Differenz zwischen den beiden Notierungen des Niveaus von c vor und nach der Senkung der Röhre a ergibt das in den Differentialapparat hineingepreßte Luftvolumen (v).* Die Niveaudifferenz im *Barcroft*schen Manometer ergab die Zahl *h*. Der Quotient aus beiden Zahlen $\frac{v}{h}$ ist die gesuchte Konstante *k*.

Ebenso wie die Birne B_1 muß natürlich die Birne B_2 und jede weitere in Gebrauch genommene Birne kalibriert werden. Für die Kalibrierung der Birne B_2 wird das Eichungsmanometer an der Seite dieser Birne (d. h. bei i_2) angeschlossen. Für jede Birne führt man eine größere Zahl von Kalibrierungen aus und nimmt davon den Mittelwert.



Diese einfachste und genaueste Methode ist von uns in allen unseren Versuchen zur Kalibrierung für klinische Gasbestimmungen angewandt worden, und wir möchten sie allen auf diesem Gebiete Arbeitenden als die zur Zeit beste Methode empfehlen. Man kann mit ihr rasch hintereinander eine große Zahl von Kontrollbestimmungen der Kalibrierungskonstante ausführen. Eine derartige Serie von Bestimmungen gab beispielsweise folgende Werte:

$$K = 3{,}73;\ 3{,}73;\ 3{,}77;\ 3{,}73;\ 3{,}76;\ 3{,}78;\ 3{,}70;\ 3{,}79;\ 3{,}76;\ 3{,}75;$$

der durchschnittliche Wert ist also $K = 3{,}75$.

Nach Bestimmung der Kalibrierungskonstante macht die **Sauerstoffanalyse** keine Schwierigkeiten. Man füllt 1 ccm Blutkörperchenbrei in die Birnen des Apparates, löst sie in der doppelten Menge $4^0/_{00}$ Ammoniaklösung auf, wobei Hämolyse eintritt und schüttelt gut durch zwecks Erzielung völliger Lösung. Dann läßt man aus dem Ferricyanbehälter 0,2 ccm einer gesättigten Lösung von Ferricyankali zufließen, schüttelt gut durch und stellt den Apparat in ein Wasserbad von Zimmertemperatur. Infolge des sich entwickelnden Sauerstoffes wird der Manometerstand verändert, und aus der Differenz der beiderseitigen Menisken wird die entwickelte Gasmenge nach der oben angegebenen Formel berechnet. Die gleiche Bestimmung wird danach in der Birne der anderen Seite ausgeführt und der Mittelwert beider Differentialbestimmungen zugrunde gelegt. Ein Beispiel für die Durchführung des Versuches soll unten gegeben werden.

Von größter Wichtigkeit bei allen Hämoglobinuntersuchungen ist es, das Blut möglichst frisch nach der Entnahme zu untersuchen und unter allen Umständen unter sterilen Versuchsbedingungen zu arbeiten. Wenn diese Vorsichtsmaßregeln nicht eingehalten werden, so kann es nicht ausbleiben, daß ein Teil des Hämoglobins sich in *Methämoglobin* umsetzt und dadurch für die Sauerstoffbestimmungen zu niedrige Werte resultieren. Um ganz sicher zu gehen, haben wir jede Hämoglobinlösung gleichzeitig auch spektroskopisch untersucht, wobei *in frisch ausgeschleuderten und in destilliertem Wasser aufgelöste Blutkörperchen auch in den schwersten Fällen von perniziöser Anämie niemals Blutfarbstoffabkömmlinge gefunden werden konnten,* wohl aber, wenn das Blut eine Zeitlang gestanden hatte oder bakteriell verunreinigt war.

b) *Eisenbestimmung.*

Zur Eisenbestimmung sind bisher von den verschiedenen Autoren verschiedene Methoden angewandt worden, von denen keine einzige den für diesen Zweck erforderlichen Grad von Genauigkeit besitzt mit einziger Ausnahme der von uns für die Entscheidung der vorliegenden Frage zum ersten Male benutzten Methode von *Lachs* und *Friedenthal* in der praktischen Ausarbeitung von *Autenrieth* und *Funk*.

Wir können an dieser Stelle eine kurze Kritik der bisher vorliegenden Eisenbestimmungsmethoden nicht umgehen.

1. Die jodometrische Bestimmung nach *Neumann* ist abhängig von der Konzentration der löslichen Jodide und des Jodwasserstoffes. Zuverlässige Werte erhält man mit dieser Methode nur dann, wenn das Eisen ziemlich genau in derselben Konzentration vorhanden ist, wie dem Titer der Thiosulfatlösung entspricht. Auch in früheren Untersuchungen von *Brugsch* im Laboratorium unserer Klinik wurde die Methode als nicht völlig exakt gefunden. Ihr zweiter Nachteil besteht in der Notwendigkeit der Verarbeitung größerer Blutmengen.

2. Die Bestimmung des Eisens mit Titanchlorid nach *Knecht* und *Hibbert* ist von *Peters* benutzt worden. Diese Methode eignet sich zwar an sich sehr gut



für die Bestimmung kleinerer Eisenmengen zwischen 0,2—10 mg Fe, und ihr Fehler betrug bei Untersuchungen von *Peters* höchstens $2^1/_2$%. Jedoch ist sie recht umständlich, da man mit luftfreiem Wasser in einer Kohlensäureatmosphäre arbeiten muß, und wenn man überdies nicht die recht komplizierten Versuchsbedingungen einhält, die *Jahn* in seinen gründlichen Experimenten für notwendig befunden hat, erhält man schwankende Werte.

3. Die Bestimmung mit dem Ferrometer von *Jolles* ist von allen Nachuntersuchern als sehr ungenau befunden worden, was namentlich aus *Schwenkenbechers* exakten Prüfungen beweisend hervorgeht. Diese Ungenauigkeit beruht darauf, daß beim Zusammenbringen von Ferrisalzen mit Rhodankali nach dem Massenwirkungsgesetze im Reaktionsprodukt außer undissoziiertem Rhodaneisen auch dissoziierte Eisen- und Rhodanionen vorhanden sind, deren Menge nicht allein von der Konzentration des Eisens, sondern auch von der Anwesenheit anderer Ionen der Blutasche abhängig ist, wobei als drittes störendes Moment noch die Bildung anderer Komplexverbindungen des Eisens hinzukommt. Daher ist die entstehende Rotfärbung in keiner Weise exakt proportional dem Eisengehalt.

Diese Fehlerquelle läßt sich ausschalten dadurch, daß man das entstehende Rhodaneisen durch *Äther* auszieht, wobei es quantitativ in den Äther übergeht (*Lachs* und *Friedenthal*). Auf die Weise wird jederzeit das Gleichgewicht zwischen den dissoziierten Eisen- und Rhodanionen und den undissoziierten Rhodaneisenmolekülen derart gestört, daß nach Extraktion der letzteren sich in der wässerigen Lösung neues Rhodaneisen so lange bildet, bis alle Eisenionen als Rhodansalz gebunden und quantitativ in den Äther übergegangen sind. Wenn man durch rasches Abheben des Äthers (reinsten Narkoseäthers) eine weitere Berührung mit der wässerigen Lösung vermeidet, so kann eine Farbänderung des in den Äther übergegangenen roten Rhodaneisens bei der Unmöglichkeit einer Ionisation oder anderweitiger Reaktionen nicht mehr eintreten. Mit Hilfe des Colorimeters von *Autenrieth* und *Funk* läßt sich durch Vergleich mit der Eichungskurve eines mit einer Testlösung von bekannter Konzentration gefüllten Keils eine sehr genaue Eisenbestimmung durchführen.

Der Blutkörperchenbrei wird zur Eisenbestimmung in destilliertem Wasser aufgelöst und in einer Platinschale zur Trockene verdampft. Der Trockenrückstand wird auf kleiner Flamme vorsichtig geglüht, bis alle Kohlenteilchen verschwunden sind, und unter Zufügen von 0.5 g Kaliumbisulfat (purissim., eisenfrei!) so lange erhitzt, bis kaum mehr Dämpfe von Schwefelsäureanhydrit entweichen. Nach dem Erkalten wird der Glührückstand unter Nachspülen in insgesamt 6 ccm $^1/_2$ norm. HCl-Lösung aufgenommen (unter leichtem Erwärmen), 6 ccm 10% Rhodankalilösung und 10 ccm reinsten Narkoseäthers zugegeben. Nach tüchtigem Durchschütteln wird die klare, rotgefärbte Ätherlösung in die Küvette des Kolorimeters gefüllt und mit dem geeichten Eisenkeil verglichen.

Bei nicht eisenfreien Reagentien muß der Eisenfehler bestimmt und in Abrechnung gebracht werden.

Ein **Beispiel** für die Durchführung eines derartigen Versuches soll mit Folgendem gegeben werden:

1. ***Fall***: (Perniziöse Anämie).

a) **Sauerstoffbestimmung.**

Die mitgeteilten Werte fanden sich bei 2 Doppelbestimmungen von 2 verschiedenen Blutproben dieses Kranken. Apparat von *Barcroft* in *Plesch*scher Modifikation. — 1. Analyse: Birne Nr. 4. $K_4 = 3{,}85$. Blutlösung I + II. (Blutlösung = mehrfach gewaschene, zentrifugierte rote Blutzellen, mit NH_3-Lösung [4 : 1000]) lackiert im Verhältnis 1 ccm Blutkörperchenbrei zu 2 ccm NH_3-Lösung.



Meniskenstand des Manometers vor dem Versuche und nach Schluß der Hähne:

Rechts	79,5	Links	80,0
am Ende d. Versuchs	29,5	,,	130,0
	— 50,0		+ 50,0
Differenz	100,0.		

Das Volumen des Sauerstoffes ist gleich $h \cdot K$; wobei h die Meniskendifferenz, K die Birnenkonstante bedeutet.

Volumen von $O_2 = 100 \cdot 3{,}85$ ccm $(K_4 = 3{,}85) = 0{,}385$ ccm.
Reduktion auf 0° und 760 mm Druck ergibt bei Berücksichtigung von 19° Temperatur des Wasserbades und 766 mm Hg-Druck während des Versuches

$$V_0 = 0{,}385 \cdot \frac{273 \cdot 766}{282 \quad 760}\,.$$

Der sonst hierbei noch zu berücksichtigende Pipettenfaktor fällt in diesem Falle fort, da eine exakt kalibrierte Pipette benutzt wurde, die genau ausgewogen war. (Die Zahl 273 ist der bei der Reduktion gasanalytischer Untersuchungen zu benutzende absolute Nullpunkt.)

$$V_0 = 0{,}377 \text{ ccm}.$$

Da das Hämoglobin durch Schütteln mit Luft nur zu 97% mit O_2 gesättigt wird, kommen noch 3% hinzu, also

$$V_0 = 0{,}388 \text{ ccm}.$$

Da 1 l Sauerstoff 1,429 g wiegt, wiegt 1 ccm Sauerstoff $O_2 = 1{,}429$ mg; also 0,3883 ccm wiegen $0{,}3883 \cdot 1{,}429 \text{ mg} = 0{,}554\,881$ mg.

In 1 ccm Blutkörperchenbrei sind also 0,5549 mg Sauerstoff enthalten.

b) **Eisenbestimmung.**

Durchschnitt aus drei Eisenbestimmungen in je 25 ccm des gleichen Blutkörperchenbreies nach *Lachs* und *Friedenthal* (Methodik siehe oben) ergab in 1 ccm Blutkörperchenbrei 0,981 mg Fe.

c) *Verhältnis von Sauerstoff zu Eisen.*

Es entsprechen also (in 1 ccm Blutkörperchenbrei)

0,981 mg Fe	0,554 mg O_2
981 mg Fe	554 mg O_2

Die Atomgewichte von Fe und O sind 56 bzw. 16

$$981 : 56 = 17{,}51$$
$$555 : 16 = 34{,}68.$$

Das Verhältnis vom Sauerstoff zum Eisen ist demnach wie 34,68 : 17,51 oder 1,98 : 1,0 (theoretisch geforderter Wert 2,0 : 1,0).

In der gleichen Weise wurden 6 Fälle von perniziöser Anämie, je 1 Fall von hämolytischem Ikterus und von sekundär syphilitischer Anämie, ein Fall von Polycythämie und 5 Blutgesunde untersucht.

Es würde zu weit führen, die mühseligen und durch viele Kontrollbestimmungen komplizierten Untersuchungen im einzelnen wiederzugeben. Wir begnügen uns vielmehr damit, das Ergebnis in folgender Tabelle wiederzugeben, und machen besonders aufmerksam auf den letzten Stab derselben, der das *Atomverhältnis von Sauerstoff zum*

Verhältnis des Sauerstoffs zum Eisen im normalen und pathologischen Blut.

Nr.	Name	Diagnose	Blutbild: Millionen Erythrocyten	Blutbild: % Hämoglobin	Blutbild: Färbeindex	1 ccm Blutkörperchenbrei enthält: ccm O_2	1 ccm Blutkörperchenbrei enthält: mg O_2	1 ccm Blutkörperchenbrei enthält: mg Fe	Auf 1 mg Fe kommen: ccm O_2	Auf 1 g Hämoglobin kommen: ccm O_2	Auf 1 g Hämoglobin kommen: mg Fe	**Atomverhältnis Eisen : Sauerstoff im Hämoglobin**
1.	Jung.	Perniziöse Anämie	1,7	39	1,2	0,3883	0,5549	0,981	0,396	1,31	3,38	**1:2,0** (genau 1,98)
2.	Jung.	Perniziöse Anämie	1,7	39	1,2	0,4089	0,5843	1,044	0,398	1,30	3,42	**1:2,0** (genau 1,95)
3.	Hen.	Perniziöse Anämie, Lues	1,3	40	1,5	0,4900	0,6902	1,200	0,408	1,35	3,28	**1:2,0** (genau 2,00)
4.	Gund.	Perniziöse Anämie	1,9	55	1,3	0,2560	0,3678	0,642	0,400	1,32	3,36	**1:2,0** (genau 2,00)
5.	Löw.	Perniziöse Anämie	0,8	28	1,8	(0,2700)[1]	(0,3860)[1]	(0,632)[1]	(0,427)[1]	(1,41)[1]	(3,14)[1]	**1:2,1** (genau 2,10)
6.	Schu.	Perniziöse Anämie	1,6	75	2,3	0,3225	0,4609	0,840	0,384	1,27	3,49	**1:1,9** (genau 1,92)
7.	Mei.	Hämolyt. Ikterus	3,9	80	1,0	0,3656	0,5224	0,886	0,413	1,36	3,25	**1:2,1** (genau 2,06)
8.	Ben.	Syphilitische sekundäre Anämie	3,0	30	0,5	0,3700	0,5287	0,880	0,420	1,39	3,19	**1:2,1** (genau 2,10)
9.	Nor.	Gesund	5,2	95	0,9	0,3337	0,5302	0,950	0,391	1,29	3,42	**1:2,0** (genau 1,95)
10.	Küh.	Gesund	4,8	90	0,8	0,3625	0,4769	0,790	0,422	1,39	3,17	**1:2,1** (genau 2,11)
11.	Fem.	Tabes	4,8	80	0,8	0,3500	0,5182	0,896	0,405	1,35	3,31	**1:2,0** (genau 2,02)
12.	Seng.	Oper. Pylorus-Carcinom	4,1	75	0,9	0,3560	0,5004	0,849	0,412	1,37	3,25	**1:2,1** (genau 2,06)
13.	Zie.	Polycythämie	8,5	120	0,7	0,3160	0,4518	0,800	0,395	1,31	3,39	**1:1,9** (genau 1,88)

[1]) Die eingeklammerten Werte des Falles 5 (Löwenthal) können darum keinen Anspruch auf Genauigkeit machen, weil nur wenige Kubikzentimeter Blut zur Verfügung standen.

Eisen im Hämoglobin bei untersuchten Fällen von perniziöser Anämie, sekundärer Anämie, Polycythämie, hämolytischem Ikterus, sowie bei Patienten mit normalem Blutbefunde ergibt.

In allen Fällen überzeugten wir uns spektroskopisch, daß die Lösung des Blutkörperchenbreies nur Hämoglobin enthielt. Selbst wenn, wie bei perniziöser Anämie häufig, im Serum Hämatin oder Methämoglobin nachweisbar war, zeigten sich doch *die gewaschenen Erythrocyten stets frei von Abbauprodukten des Blutfarbstoffes*. Wenn jedoch durch längeres Stehenlassen oder, wie wir das in einem Falle sahen, vielleicht durch eine besonders leichte Zersetzlichkeit der Blutkörperchen Methämoglobin entsteht, so drückt sich das auch im Verhältnis des Eisens zum Sauerstoff aus. Bei einer Patientin mit perniziöser Anämie, deren Blutkörperchenbrei *Methämoglobin* enthielt, fanden wir bei einer ersten Untersuchung das Verhältnis vom Sauerstoff zum Eisen wie 1,4 : 1, bei einer zweiten, einige Wochen später vorgenommenen Untersuchung 1,6 : 1. Worauf in diesem Falle die leichte Bildung von Methämoglobin beruhte, können wir nicht entscheiden und ist für die Beurteilung unseres Versuchsergebnisses auch nur insofern von Bedeutung, als daraus hervorgeht, daß eine Abartung des Hämoglobin bei der von uns angewandten Methodik sicherlich in einer stärkeren Verschiebung des Verhältnisses vom Sauerstoff zum Eisen unter die Norm zum Ausdruck gekommen sein würde.

Die bräunliche Nuance der Blutfarbe bei perniziöser Anämie beruht demnach nicht auf einer Abart des Blutfarbstoffes in den roten Blutkörperchen, sondern wahrscheinlich auf der Beimischung von Blutfarbstoffabkömmlingen, namentlich von Bilirubin zum Blutplasma.

Der vermehrte *Bilirubingehalt* des Blutplasmas und Serums bei der perniziösen Anämie, den wir durch die indirekte Diazoreaktion des alkoholischen Filtrates nach *Hijmans van den Bergh* quantitativ bestimmen können, ist auch Ursache der starken *Sauerstoffzehrung* des perniziös-anämischen Serums, ebenso wie des Xanthochromen (bilirubinhaltigen) Liquor cerebrospinalis, wie der eine von uns schon früher beschrieben hat[1]).

Aus der tabellarischen Zusammenstellung geht die Einheitlichkeit des Blutfarbstoffes im gesunden und im kranken Blute deutlich hervor. In jedem Falle kommen 2 Atome Sauerstoff auf 1 Atom Eisen. Die geringen Abweichungen um höchstens 0,1 nach oben und unten fallen unvermeidlichen Fehlerquellen zur Last, die auch bei peinlichst exakten Arbeiten jeder Methode anhaften, zumal wenn man auf die Verarbeitung der von Kranken zu gewinnenden nur kleinen Blutmengen angewiesen ist. Die größten Abweichungen finden sich daher auch in dem Fall 5 (*Loewenthal*), dem nur eine sehr kleine Blutmenge abgenommen werden konnte.

[1]) *Leschke*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 14.



Auch die Übereinstimmung der übrigen Werte ist eine befriedigende. Die ccm *Sauerstoff auf* 1 mg *Eisen* schwanken bei dem perniziös anämischen Blute zwischen 0,384 und 0,427 ccm und betragen im Mittel **0,402 ccm,** was mit dem theoretisch zu fordernden Werte von 401 cmm = 0,401 ccm fast völlig übereinstimmt. Diese Übereinstimmung ist sogar noch um ein geringes besser als bei dem Blute der anderen Patienten und Gesunden, bei denen auf 1 mg Eisen 0,391 ccm bis 0,422 ccm Sauerstoff entfallen, im Mittel also 408 cmm = 0,408 ccm O_2.

Auch die Zahlen für diejenigen Mengen von Sauerstoff und Eisen, die auf 1 g Hämoglobin entfallen, zeigen die gleiche befriedigende Übereinstimmung, obwohl die Bestimmung des Blutfarbstoffes sowohl mit Hilfe der Lichtextinktion wie der colorimetrischen Vergleichung, wie oben angeführt, nicht frei von Fehlerquellen ist und daher ein gewisses Schwanken der Ergebnisse von vornherein erwartet werden muß. Im perniziös-anämischen Blute kommen auf 1 g Hämoglobin 1,27 bis 1,41 ccm *Sauerstoff,* im Mittel also **1,35 ccm,** im Blute der anderen Patientin und Gesunden 1,29 bis 1,39 ccm, im Mittel gleichfalls 1,35 ccm.

Der *Eisengehalt* beträgt im Blute bei der perniziösen Anämie 3,28 bis 3,49 mg im Mittel **3,35 mg** *Eisen auf* 1 g *Hämoglobin,* während die entsprechenden Zahlen bei anderen Kranken und Gesunden 3,19 bis 3,42 mg im Mittel 3,28 mg Eisen betragen.

Zusammenfassung.

Untersuchungen der Blutkörperchen bei perniziöser Anämie, sekundärer Anämie, Polycythämie, hämolytischem Ikterus und bei Gesunden, bei denen in der gleichen Blutprobe Sauerstoff (nach *Barcroft*) und Eisen (nach *Lachs* und *Friedenthal*) bestimmt wurden, ergaben keine Unterschiede im Sauerstoffbindungsvermögen und Eisengehalt des Hämoglobins. In allen Fällen kommen mit weitgehender Genauigkeit *2 Atome Sauerstoff auf 1 Atom Eisen,* durchschnittlich 0,405 ccm Sauerstoff auf 1 mg Eisen, 1,35 ccm Sauerstoff und 3,3 mg Eisen auf 1 g Hämoglobin, was mit den theoretisch zu erwartenden Werten nahezu übereinstimmt. Durch diese unseres Wissens zum ersten Male in der gleichen Blutprobe bei kranken und gesunden Menschen durchgeführten Untersuchungen, die überdies in bester Übereinstimmung mit früheren getrennten Untersuchungen des Eisen- und Sauerstoffgehaltes stehen, darf die *Einheitlichkeit des Hämoglobins* beim gesunden wie beim kranken Menschen, namentlich auch bei der perniziösen Anämie, als sichergestellt gelten. Die braune Farbe des Gesamtblutes bei der perniziösen Anämie beruht demnach nicht auf einer Abartung des Hämoglobins, sondern wahrscheinlich ebenso wie die dunkelgelbe bis bräunlichgelbe Farbe des Serums auf der Gegenwart

von Abbauprodukten des Blutfarbstoffes (Methämoglobin, Hämatin, vor allem aber Bilirubin). Die Anwesenheit des Bilirubins im perniziös-anämischen Serum ist auch Ursache seiner Sauerstoffzehrung.

Literatur.

[1]) *Aron, H.*, und *Fr. Müller*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. phys. Abt. Suppl. **126**. 1906. — [2]) *Autenrieth* und *Funk*, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 764. — [3]) *Bohr*, Nagels Handbuch der Physiologie Bd. 1, Teil 1. — [4]) *Barcroft*, The respiratory function of the blood. Cambridge 1914. (Literatur.) — [5]) *Butterfield*, Zeitschr. f. physiol. Chemie. **62**, 173. 1909. — [6]) *Haldane*, Journ. of physiol. **22**, 298. 1898. **25**, 295. 1900. — [7]) *Knecht u. Hibbert*, Chem. Ber. **36**, 1551. 1903, — [8]) *Fr. Kraus*, Arch. f. experim. Pathol. **26**, 186. 1890. — [9]) *Fr. Kraus*, *Kossler* u. *Scholz*, Arch. f. experim. Pathol. **42**, 323. 1899. — [10]) *Lachs* u. *Friedenthal*, Biochem. Zeischr. **32**, 130. 1911. — [11]) *E. Leschke*. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 14. 1921. — [12]) *Manchot*, Liebigs Annal. d. Chemie. **370**, 241. 1909 und **372**, 179. 1910. Zeitschr. f. physiol. Chemie **70**, 230. 1910. Biochem. Zeitschr. **43** 438. 1912. — [13]) *Masing*, Arch. f. klin. Med. **98**, 122. 1909. — [14]) *Masing* u. *Siebeck*, Ebenda **99**, 130. 1910. — [15]) *Morawitz* u. *Röhmer*, Ebenda **94**, 529. 1908. — [16]) *Franz Müller*, Handb. d. Biochemie v. Oppenheim, Ergänzungsband 1912. — [17]) *Münzer* u. *Neumann*, Biochem. Zeitschr. **81**, 319. 1917. — [18]) *Peters*, Journ. of physiol. **44**, 131. 1912. — [19]) *Wertheimer*. Biochem. Zeitschr. **106**, 1 und 12. 1920.



(Aus der medizinischen Klinik Göttingen [Direktor: Prof. *Erich Meyer*].)

Über die Wirkung parenteral verabfolgten Schwefels[1]).

Von

Privatdozent Dr. **Robert Meyer-Bisch,**

Assistenzarzt der Klinik.

Mit 5 Kurven im Text.

(Eingegangen am 9. März 1922.)

Inhaltsübersicht.

[1]) Am 10. XI. 1921 der Medizin. Fakultät Göttingen als Habilitationsschrift eingereicht.



In einer früheren Arbeit[1]) konnte gezeigt werden, daß parenteral verabreichter Schwefel in vielen Fällen von chronischer Arthritis eine auffallende Besserung bewirkt. Während der Schwefel bekanntlich in der Dermatologie von jeher eine große Rolle spielt, ist seine Eigenschaft, Gelenkerkrankungen günstig zu beeinflussen, erst seit kurzem bekannt. Es ist das Verdienst von *Bory*, *Delahaye* und *Piot*, die intramuskuläre Injizierbarkeit in Glycerin (*Bory*) oder Öl (*Delahaye* und *Piot*) gelösten Schwefels nachgewiesen zu haben. Erst dadurch wurde die Möglichkeit einer parenteralen Schwefeltherapie überhaupt geschaffen. Von Frankreich gingen nun naturgemäß auch die ersten Mitteilungen über mannigfache Verwendungsmöglichkeiten parenteral gegebenen Schwefels aus. Unter diesen fand sich auch die Feststellung[2]) seiner günstigen Wirkung auf erkrankte Gelenke. Den Angaben fehlte aber einerseits jegliche Abgrenzung eines Indikationsgebietes, ein Mangel, der bei der ätiologischen und klinischen Vielgestaltigkeit der Arthritiden die praktische Bedeutung der neuen Therapie fast illusorisch machte, andererseits fehlte uns bis jetzt jegliche exakte Kenntnis über die Ausscheidungsbedingungen des parenteral gegebenen Schwefels und über den Mechanismus seiner therapeutischen Wirksamkeit. Ich stellte mir daher die Aufgabe, erstens den klinischen Anwendungsbereich des Schwefels in der Therapie der Gelenkerkrankungen möglichst nach Krankheitsgebieten abzugrenzen — das erste Ergebnis dieses Versuches ist in der eingangs zitierten Arbeit niedergelegt[3]) —, zweitens die chemisch-physiologischen Grundlagen seiner Heilwirkung zu erforschen.

Der Heilerfolg einer Schwefelinjektion besteht in der Regel in einer oft verblüffenden Zunahme der Beweglichkeit und in einem Nachlassen der Schmerzen. Der Unterschied gegenüber der Vorperiode ist bei günstig reagierenden Gelenken derart groß, der erzielte therapeutische Effekt auch nach Wochen und Monaten noch so deutlich, daß schon die reine klinische Betrachtung zu der Vermutung führen muß, daß durch die Schwefelinjektion stoffliche Veränderungen an den Gelenken entstehen und so die Grundlage des Heilerfolges bilden. Neben diesen lokalen Veränderungen entwickelt sich nach einer Schwefelinjektion eine Reihe von klinischen Allgemeinerscheinungen, die meist von Fieber begleitet sind. Sie sind ebenfalls in der genannten Arbeit ausführlich geschildert. Als neue Beobachtung soll hier nachgetragen werden, daß bisher in 2 Fällen nach der Injektion vorübergehend eine trockene Pleuritis entstand. Die genannten Erscheinungen beeinträchtigen oft

[1]) *Meyer-Bisch*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 17.

[2]) Sitzungsbericht der Pariser med. Gesellschaft aus dem Jahre 1918. Der Bericht ist mir im Original aus äußeren Gründen nicht zugänglich.

[3]) Eine Nachprüfung durch *Molnàr* an der Klinik von *Jendrassik*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 43, ergab eine Bestätigung meiner Angaben.



das Befinden in nicht unerheblicher Weise und sind in der Regel von einer merklichen Gewichtsabnahme begleitet. Im Verfolg dieser letzteren Beobachtung zeigte sich, daß parenteral in einer Menge von 50—100 mg gegebener Schwefel einen Zerfall von Körpersubstanz verursacht, der auch den Wasser- und Chlorstoffwechsel nicht unberührt läßt[1]). Das Bestreben, die hierdurch bedingte Schwächung des Patienten zu vermeiden, gab Veranlassung, die Injektionsdosis bis zur Grenze der therapeutischen Wirksamkeit herabzusetzen. Dahin gerichtete Versuche ergaben, wie im folgenden des näheren zu schildern sein wird, daß die eben noch wirksame Dosis zwischen 3 und 5 mg liegt. Mit dieser Schwefelmenge angestellte Stoffwechselversuche ergaben auf der einen Seite erhebliche Abweichungen von den nach der Injektion der *großen* Schwefelmengen gemachten Beobachtungen; auf der anderen Seite ergaben sie, wie ihre spätere Ausdehnung auf eine Reihe sog. Proteinkörper zeigte, weitgehende Analogien mit der Stoffwechselwirkung eben dieser Proteinkörper. Diese Beobachtung führte zu dem Schluß — der im folgenden des näheren zu begründen sein wird —, daß der Schwefel zu der Gruppe von Stoffen gehört, die man, da es sich ja nicht immer um Eiweißkörper handelt, zusammenfassend „protoplasmaaktivierende Substanzen" nennt.

Gleichzeitig mit diesen auf den Allgemeinstoffwechsel sich erstreckenden Untersuchungen versuchten wir in die chemisch-physiologischen Grundlagen der lokalen Schwefelwirkung einen Einblick zu erlangen. Die Versuche erstreckten sich zunächst lediglich auf die Gelenke selbst, später aber auch, auf Grund von Beobachtungen, die wir nach Schwefelinjektionen und an einem Fall von SO_2-Vergiftung machen konnten, auch auf den Inhalt seröser Höhlen. Sie ergaben in Übereinstimmung mit der klinischen Beobachtung, daß parenteral gegebener Schwefel den chemischen und kolloid-chemischen Aufbau des Knorpels in nachweisbarer Weise verändert[2]). Die Analyse seröser Flüssigkeiten ergab, daß nach Schwefelinjektion deutliche Verschiebungen in ihrem Gehalt an Sulfat- und Esterschwefelsäure eintreten; die Deutung dieser Ergebnisse erscheint jedoch zur Zeit noch schwierig, da unsere Kenntnisse über den Gehalt normaler Körperflüssigkeiten an Sulfat- und Esterschwefel bisher nur sehr spärlich waren, diejenigen über pathologische Flüssigkeiten sogar vollständig fehlten. Aus diesem Grunde und in dem Bestreben, für weitere Untersuchungen eine Unterlage zu gewinnen, wurde, auch ohne daß eine Schwefelinjektion nachfolgte, der Gehalt einer möglichst großen Reihe von normalen und pathologischen Körperflüssigkeiten in der genannten Weise untersucht.

[1]) *Robert Meyer-Bisch* und *E. Basch*, Biochem. Zeitschr. 118, S. 39.
[2]) *Robert Meyer-Bisch* und *Wolfgang Heubner*, Biochem. Zeitschr. **122**, 128.



Im folgenden sollen die Einzelheiten der im vorstehenden in großen Zügen skizzierten Untersuchungen geschildert werden. Im Interesse einer fortlaufenden Darstellung wird es zeitweise nötig sein, auch auf schon veröffentlichte Untersuchungen nochmals etwas näher einzugehen.

Der klinische Heilerfolg nach Schwefelinjektion ist in der schon zitierten Arbeit ausführlich beschrieben worden. Die seit diesem ersten Bericht weiter ergänzte Erfahrung ergab nicht nur eine Bestätigung der bisher mitgeteilten Erfolge, sondern auch eine gewisse Erweiterung des Anwendungsbereichs insofern, als mehrere Fälle von Osteoarthritis deformans der großen Gelenke in einwandfreier Weise gebessert wurden.

Fall 1. Lina V., 62jährige Frau. Liegt seit 2 Monaten mit in Beugestellung fixierten Knien zu Bett; jeder Versuch zur geringsten passiven Bewegung ist äußerst schmerzhaft und auch dann nur bis 140° möglich. Beide Kniegelenke sind stark verdickt, überall druckschmerzhaft; Konturen verwaschen. Bei jeder Bewegung entsteht reichlich weiche Crepitation. Nach 2 Injektionen von 2 bzw. 5 ccm 1 proz. Schwefellösung in Öl kann die Pat. nicht nur beide Beine fast schmerzlos strecken, sondern auch mit geringer Unterstützung im Saal herumgehen.

Fall 2. Kr., 61jähriger Mann. Seit 6 Jahren völlige Versteifung des rechten Hüftgelenks. Nach kurzem Gehen treten starke Schmerzen in der rechten Hüfte und im rechten Bein auf. Die Untersuchung ergibt folgendes: nur passive Beugung in der Hüfte bis zu 130° und unter großen Schmerzen möglich, alle anderen Bewegungen sind völlig aufgehoben. Röntgenbefund: Ausgedehnte Verdichtungen im Bereich der ganzen Gelenkkapsel, zum Teil mit zerrissener Zeichnung. Der Rand des Gelenkkopfes ist unregelmäßig und verschwommen. Nach einer Injektion von 5 ccm 1 proz. Schwefellösung ist *aktive* Beugung bis zu 70° völlig frei und schmerzlos, Außenrotation frei, Innenrotation und Abduction noch stark eingeschränkt. Der Pat. kann zum erstenmal seit 6 Jahren völlig frei gehen.

Das Bestreben, den auffallenden, im vorstehenden durch neue Beispiele erhärteten therapeutischen Einfluß des parenteral gegebenen Schwefels zu klären, gab Veranlassung, zunächst seine Ausscheidungsbedingungen durch den Harn und seinen Einfluß auf den Gesamtstoffwechsel zu untersuchen. Das Ergebnis dieser Versuche — die Einzelheiten sind in einer früheren Arbeit niedergelegt[1]) — besteht zunächst in der Feststellung, daß nach Injektion von 5—10 ccm einer 1 proz. Schwefellösung eine erheblich größere Mehrausscheidung von Schwefel durch den Urin stattfindet, als der injizierten Schwefelmenge entspricht, und daß sich die einzelnen Schwefelfraktionen im Urin in der Weise ändern, daß nach jeder Injektion der Neutralschwefel, nach vorübergehender Zunahme, für eine Reihe von Tagen prozentual und absolut abnimmt. Gleichzeitig erhöht sich die 24stündige Stickstoffausscheidung ebenfalls für mehrere Tage auf über das Doppelte. Daraus geht hervor, daß sich unter dem Einfluß des Schwefels tiefgreifende,

[1]) *Robert Meyer-Bisch* und *E. Basch*, l. c.



mit einem Eiweißzerfall verbundene Verschiebungen des Eiweißstoffwechsels abspielen. Als besonders auffallend ergibt sich des weiteren, daß eine ganz erhebliche Vermehrung der gepaarten Glykuronsäuren im Urin damit einhergeht. Diese lassen sich nachweisen durch ihre Eigenschaft, *Fehling*sche Lösung zu reduzieren, die Ebene des polarisierten Lichtes nach links zu drehen, ohne den Harn zu vergären, und mit Naphthoresorcin die *Tollens*sche Probe zu geben. Ungefähr gleichzeitig mit dieser Glykuronurie tritt regelmäßig eine oft sehr starke Urobilinurie auf. Das parallele Auftreten dieser beiden Körper ist eine Stütze für die von *Sabatini*[1]) und *Lorenzani*[2]) vertretene Ansicht, daß Glykuronurie der Ausdruck einer Leberschädigung sei. Im selben Sinne spricht der zeitweilig auftretende Ikterus, der nach einer Injektion öfter zu beobachten ist.

Zur besseren Veranschaulichung soll in der folgenden Tabelle ein in einer früheren Arbeit[3]) schon beschriebener Stoffwechselversuch nochmals wiedergegeben werden.

Tabelle I.

	Diurese	Ges.-N	Ges.-SO_3	Sulfat-SO_3	Neutral-SO_3	pct. Neutral zu Ges.-SO_3	Äther SO_3	NaCl
1. XII.	1450	5,914	1,690	1,351	0,180	10,6%	0,159	—
2. XII.	1050	5,850	1,556	1,426	0,130	8,3%	0,159	4,725
3. XII.	1140	7,762	2,471	2,170	0,301	12 %	0,196	9,804
Injektion								
4. XII.	900	9,205	1,704	1,476	0,228	13,4%	0,247	4,05
5. XII.	700	11,634	1,806	1,806	0,0	0 %	0,202	—
6. XII.	700	11,086	1,786	1,750	0,036	2,0%	0,178	1,05
7. XII.	770	9,340	2,234	1,948	0,286	12,8%	0,161	0,924
8. XII.	450	5,749	1,426	1,413	0,013	0,9%	0,112	—
9. XII.	750	7,287	1,358	1,150	0,208	15,4%	0,136	4,50
10. XII.	1200	6,268	1,819	1,408	0,411	22,6%	0,185	9,96
11. XII.	1050	6,840	1,506	1,260	0,246	17 %	0,153	8,61

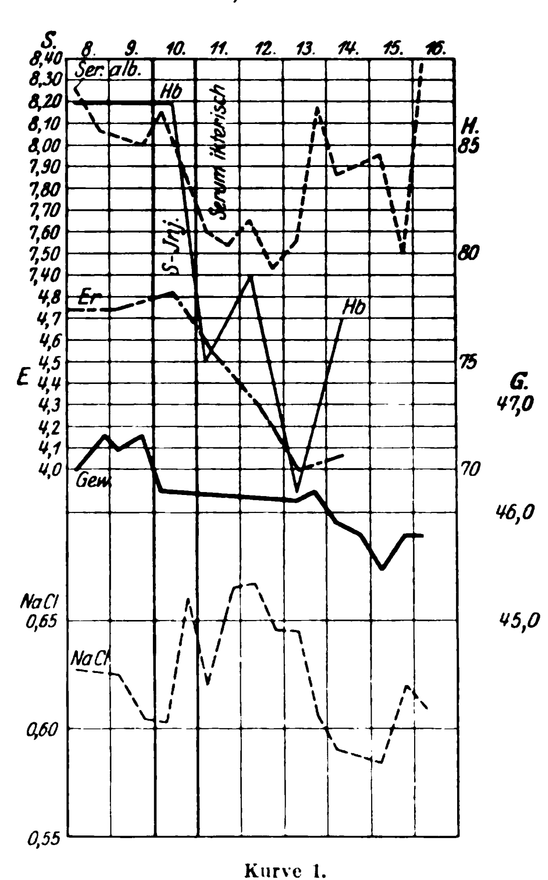
Von diesen tiefgreifenden Veränderungen die, nebenbei bemerkt, erheblich länger dauern als die nach 24—48 Stunden wieder abklingenden fieberhaften Allgemeinerscheinungen, bleibt der Wasser- und Kochsalzstoffwechsel nicht unberührt: direkt nach der Injektion steigen, unter rascher Gewichtsabnahme bis zu 2000 g, Wasser- und Kochsalzausscheidung vorübergehend an. Schon nach wenigen Stunden folgt dieser Zunahme eine Verminderung der Diurese und eine Retention von Kochsalz. Die Gesamtwasserausscheidung in 24 Stunden kann bis auf 150 ccm sinken, die von Kochsalz auf 1,4 g gegen 14 g in der Vorperiode.

[1]) *Sabatini*, zit. nach Kongreß-Zentralblatt **13**, 553.
[2]) *Lorenzani*, zit. nach Presse méd. 1920, Nr. 74.
[3]) *Robert Meyer-Bisch* und *E. Basch*, l. c.



Es war von vornherein zu erwarten, daß diese Umwälzung in der täglichen Kochsalz- und Wasserbilanz nicht ohne Rückwirkung bleiben würde auf den intermediären Wasser- und Kochsalzstoffwechsel. Wir untersuchten deshalb bei einigen Patienten vor, während und nach der Injektion den Hämoglobin-, Eiweiß- und Kochsalzgehalt des Capillarblutes, und zwar täglich zweimal, morgens und abends.

Die Methodik war dieselbe, wie sie in früheren Arbeiten über den Wasserhaushalt[1]) beschrieben worden ist.



Kurve 1.

Aus einer Reihe von mehreren Fällen sollen im folgenden zwei besonders charakteristische genauer besprochen werden.

Fall 3. M., 28jähriges Mädchen. Vor der Injektion: Hb. 87%, Er. 4,75 Mill., Serumeiweiß zwischen 8,0 und 8,28%, Serumkochsalz zwischen 0,60 und 0,64%. Gewicht zwischen 46,2 kg morgens und 46,7 kg abends. Am 10. XI. 1920 Injektion von 5 ccm 1 proz. Schwefellösung. Am Abend des Injektionstages liegt der Serumkochsalzwert mit 0,66% deutlich über dem Vorversuchswert. An den Nachtagen entwickelt sich unter Zunahme des Serumkochsalzgehaltes eine fortschreitende Verdünnung des Gesamtblutes, die am 12. und 13. XI. mit einer Abnahme von Hb. um 18%, der Er. um 700 000 und einer Serumeiweißabnahme von 0,70% ihr Maximum erreicht. Gleichzeitig nimmt das Körpergewicht langsam ab. die Diurese ist vom 11. bis 14. deutlich herabgesetzt (Kurve 1).

Fall 4[2]). L., 25jähriges Mädchen. Vor der Injektion: Hb. 68—71%, Er. 4,5—5,0 Mill., Serumeiweiß 8,10—8,70%, Serumkochsalz 0,62%, Gewicht zwischen 43 und 44 kg. Am 5. XI. 1920. Injektion von 5 ccm 1 proz. Schwefellösung. Nach vorübergehender Gesamtbluteindickung entwickelt sich an den der Injektion folgenden Tagen eine hochgradige Serumverdünnung bis zu 7,40% unter gleichzeitigem Ansteigen des Serumkochsalzspiegels bis zu 0,65%. Das Gewicht nimmt vom Abend des Injektionstages bis zum nächsten Morgen um 1900 g, von 43,9 auf 42 kg, ab und sinkt bis zum Morgen des 4. Nachtages auf 41,5 kg. Die Diurese ist während der ersten 5 Nachtage hochgradig vermindert (Kurve 2).

[1]) *Robert Meyer-Bisch*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**. — *Erich Meyer* und *Robert Meyer-Bisch*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**.

[2]) Der Fall entspricht dem in der klinischen Arbeit als Fall 3 angeführten.



Kurve 2.



Wir sehen also in beiden Fällen nach einer Schwefelinjektion eine Abnahme des prozentualen Eiweiß- und Zunahme des prozentualen Kochsalzgehaltes entstehen. Dieser Veränderung der Serumzusammensetzung geht ein in wenigen Stunden sich vollziehender Gewichtssturz voraus, der in einem Fall von einer vorübergehenden Eindickung des Gesamtblutes begleitet ist.

Diese Beobachtung hat deshalb etwas Überraschendes an sich, weil wir sonst nach plötzlichen hochgradigen Wasserverlusten eine Serumeindickung zu finden gewohnt sind. Wir dürfen jedoch nicht vergessen, daß in den vorliegenden Fällen die Stoffwechseländerung sich nicht nur auf Wasser- und Kochsalz, sondern auch auf das Eiweiß — im Sinne eines Zerfalls von Körpersubstanz — erstreckt, und daß die Diureseabnahme an den Nachtagen von einer Einsparung an Kochsalz begleitet wird, die auch in einer deutlichen Hebung des Kochsalzspiegels im Blut zum Ausdruck kommt. Daß hier die Verhältnisse nicht so einfach liegen, geht schon daraus hervor, daß der Gewichtsverlust auch am Schluß der Beobachtungszeit, trotz der starken Wasser- und Kochsalzretention, noch nicht wieder eingeholt ist.

Betrachtet man die verschiedenen Veränderungen des Stoffwechsels, vor allem die Steigerung des N-Umsatzes und die Retention von Kochsalz an den Nachtagen, im Zusammenhang, so ergibt sich eine auffallende Ähnlichkeit mit dem, was man nach akuten Infektionskrankheiten beobachten kann. Auch die Herabsetzung des Serumeiweißgehaltes entspricht einer in der Rekonvaleszenz nicht seltenen Erscheinung.

Es soll noch mit wenigen Worten auf das Verhältnis zwischen Gewichtskurve und Diurese eingegangen werden. In Fall 4, in dem das Gewicht ohne Unterbrechung festgestellt wurde und der daher eine einwandfreiere Beurteilung ermöglicht, ist die Diurese am Injektionstag mit 1050 ccm etwas höher als an den Vortagen; die Zunahme der Diurese entspricht aber nicht dem Gewichtssturz von 1900 g vom Abend des Injektionstages bis zum nächsten Morgen. Ein ähnliches Mißverhältnis besteht an den Nachtagen zwischen weiterer Gewichtsabnahme und Abnahme der Diurese, trotzdem die Patientin stets die gleiche Flüssigkeitsmenge zu sich nimmt. Da Fall 3, wenigstens im Prinzip, ein durchaus analoges Verhalten zeigt, drängt sich der Schluß auf, daß *nach einer Schwefelinjektion die extrarenale Wasserausscheidung auf Kosten der renalen in erheblicher Weise gesteigert sein kann.*

Aus den bisherigen Ausführungen geht hervor, daß nach einer Schwefelinjektion der genannten Dosierung sich Veränderungen des Stoffwechsels mannigfacher und tiefgreifender Art entwickeln. Daß

sie den allgemeinen Kräftezustand durch ein langes Krankenlager an sich schon heruntergekommener Patienten unter Umständen in lästiger Weise beeinträchtigen können, liegt auf der Hand. Man wird also versuchen, durch kleinere Mengen diesen Übelstand zu vermeiden.

Als geeignetes Mittel zur Lösung dieser Frage erwies sich die Beobachtung des Verhaltens der weißen Blutkörperchen nach einer Schwefelinjektion. Injiziert man 5 ccm einer 1 proz. Lösung, so zeigt sich, zeitlich meist beginnend mit dem Fieber, aber länger als dieses anhaltend, eine absolute und prozentuale Zunahme der polymorphkernigen Leukocyten. Eine ebenfalls prozentuale und absolute Zunahme zeigen die großen Mononukleären, während die Lymphocyten absolut annähernd gleichbleiben, also relativ abnehmen, und die Eosinophilen vorübergehend ganz verschwinden[1]). Die Einzelheiten ergibt Tabelle 2.

Tabelle II.

Datum	Temp.	Leuk.	Poly.	Lym.	Mono.	Eos.	Poly.	Lym.	Mono.	Eos.
				Absolut				%		
15. IX. Abd.	37,0	5425	2475	1950	550	450	45,6	35,9	10,2	8,3
16. IX. Mg.	36,6	7175	3850	2700	250	375	53,7	37,6	3,4	5,2
16. IX. Abd.	36,7	5625	2700	2100	325	500	48,0	37,3	5,8	8,9
17. IX. Mg. 9 Uhr	36,5	6300	3350	2150	325	475	53,2	34,1	5,2	7,5
17. IX. $9^1/_2$ h	Injektion von 0,05 S intramuskulär									
17. IX. $1^1/_2$ h	36,8	5725	2800	2200	200	525	48,9	38,4	3,5	9,2
17. IX. $7^1/_2$ h	40,4	11125	8575	1975	500	75	77,1	17,8	4,5	0,7
18. IX. Mg.	40,0	18625	15000	1850	1775	—	80,5	9,9	9,5	—
18. IX. $1^1/_2$ h	39,5	21200	15750	2900	2500	50	74,3	13,2	11,8	0,7
18. IX. $6^1/_2$ h	37,2	20075	15400	3075	1600	—	76,7	15,3	7,8	—
19. IX. Mg.	36,8	19075	15300	1950	1575	250	80,2	10,2	8,3	1,3
19. IX. Abd.	37,3	14025	10125	2100	1250	500	72,6	14,8	8,9	3,6
20. IX. Mg.	36,5	9275	6250	1700	800	525	67,4	18,3	8,6	5,7
20. IX. Abd.	36,8	7350	4000	1950	875	525	54,4	26,5	11,9	7,1
21. IX. Mg.	36,5	6075	4025	1125	575	350	66,3	18,3	9,5	5,8
21. IX. Abd.	36,5	6900	3575	1500	1200	625	51,8	21,7	17,4	9,1
24. IX. Abd.	36,5	6200	2400	2325	950	325	38,7	37,5	15,3	8.5

Vermindert man nun fortschreitend die zu injizierende Schwefeldosis, indem man an Stelle einer 1 proz. eine 1 prom. Lösung verwendet, so ergibt sich, daß die Schwefelmenge, die das Blutbild in eben noch deutlicher Weise verändert, zwischen 3 und 5 mg liegt. Welch starke Leukocytenverschiebung man mit 5 mg noch erreichen kann, zeigt Tab. III, die das Ergebnis eines Selbstversuches von Herrn *Menne* darstellt. Es ergibt sich außerdem, daß die Veränderungen im Blut-

[1]) Die Untersuchungen wurden von Herrn *Menne* an unserer Klinik ausgeführt. Die Auszählung geschah nach *Dunzelt* in der Zählkammer.



bild nach der kleinen Dosis im Prinzip die gleichen sind, wie nach der starken Injektion:

Tabelle III.

Datum	Temp.	Leuk.	Poly.	Lym.	Mono.	Eos.	Poly.	Lym.	Mono.	Eos.
				absolut				%		
4. X. 9^h	—	7450	4900	1700	600	250	65,7	22,8	8,0	3,3
4. X. 1^h	—	8900	6000	1800	800	300	67,4	20,2	9,0	3,4
4. X. 7^h	—	8300	4800	2800	500	200	57,8	33,8	6,0	2.4
5. X. $8^1/_2{}^h$	36,2	8500	5100	2650	600	150	60,0	31,2	7,1	1,8
5. X. $8^1/_2{}^h$	Injektion von 0,005 S intramuskulär									
5. X. $10^1/_2{}^h$	36,4	7050	4450	2150	350	100	63,1	30,5	5,0	1,4
5. X. $11^1/_2{}^h$	36,5	11300	7100	3200	850	150	62,8	28,3	7,5	1,3
5. X. $12^1/_2{}^h$	36,5	11550	7750	3150	650	—	67,1	27,3	5,6	—
5. X. $2^1/_2{}^h$	36,8	15300	11500	2600	1150	50	75,2	17,0	7,5	0,3
5. X. $4^1/_2{}^h$	36,9	18550	14600	2600	1250	100	78,7	14,0	6,7	0.5
5. X $6^1/_2{}^h$	38,8	21600	17600	3000	1000	—	81,5	13,9	4,6	—
5. X. $8^1/_2{}^h$	37,9	23800	18200	3800	1700	100	76,7	15,9	7,1	0.4
5. X. $11^1/_2{}^h$	37,9	21800	17000	3900	900	—	78,0	17,9	4,1	—
6. X. 1^h N.	36,9	16000	12500	2300	1200	—	78,1	14,4	7,5	—
6. X. $8^1/_2$M.	36,8	12700	9100	2350	1150	100	71,7	18,5	9,1	0,8
6. X. 7^h A.	—	10150	6700	2300	1000	150	66,0	22,7	9,9	1,5
7. X. 7^h A.	—	8200	4500	2500	1150	50	54,9	30,5	14,0	0,6
8. X. 7^h	—	8575	5375	2650	375	175	62,7	30,0	4,4	2,1
10. X. 7^h	—	7600	4350	2600	500	150	57,2	34,2	6,6	2,0

Auf Grund dieses Ergebnisses versuchten wir diese kleinste im Blutbild eben noch wirksame Dosis auch therapeutisch zu verwerten. In diesem Sinne angestellte Versuche ergaben, daß auch 5 ccm einer 1prom. Lösung, parenteral gegeben, einerseits schon deutliche Heilwirkung auf erkrankte Gelenke auszuüben vermögen, andererseits aber Stoffwechselverschiebungen hervorrufen, die zwar den nach der starken Injektion beschriebenen in manchen Punkten gleichen, in anderen aber sich so wesentlich unterscheiden, daß auf sie an Hand eines in dieser Weise behandelten Falles genauer eingegangen werden soll.

Fall 5. Anna Bl., 21 Jahre. Aufnahme am 9. VIII. 1921 wegen hochgradiger Schwellung und Schmerzhaftigkeit des rechten Handgelenkes und der Hand bis zu den Fingern. Beugung der Finger vollkommen unmöglich. Röntgenbild am 15. VIII. 1921: „Die Zeichnung der Handwurzelknochen ist verwaschen; das Multangulum maius und minus sind zerstört und aufgefasert.“ Im Laufe des August geht zwar die Schmerzhaftigkeit zurück, Bewegungsbeschränkung und Schwellung bleiben jedoch im wesentlichen unverändert. Nach 3maliger Injektion von je 5 ccm einer 1promilligen Schwefellösung ist Fingerbeugung bis zum Faustschluß möglich; die Kraft des Fingerdrucks ist gegen links noch stark herabgesetzt, jedoch ist leichte Hausarbeit ohne Beschwerden möglich. Die Schwellung der Hand ist bis auf eine kleine polsterartige Verdickung des Handrückens zurückgegangen.

Vor der ersten Injektion wird Pat. durch geeignete Kost in N- und Cl-Gleichgewicht gebracht. Die N-, Cl- und S-Ausscheidung im Urin vor und nach der

Injektion werden genau untersucht. Gleichzeitig werden die Reaktionen auf Urobilin und auf gepaarte Glykuronsäuren angestellt. Die Einzelheiten ergibt die nachstehende Tabelle.

Tabelle IV.

Datum	Diurese	N.	NaCl	Ges.-SO_3	Sulf.-SO_3	Äther SO_3	Neutr. SO_3	% Neutr. zu Ges.-SO_3	Red.	Urob.
7. IX.	1020	8,25	8,77	1,787	1,401	0,115	0,271	15,2	—	—
8. IX.	1150	8,59	9,66	1,961	1,537	0,135	0,289	14,7	—	—
9. IX. Inj.	1240	8,40	12,26	2,103	1,607	—	0,496	23,6	+++	—
10. IX.	930	8,47	5,26	2,217	1,710	—	0,507	23,0	+++	—
11. IX.	650	7,36	7,41	1,790	1,306	0,146	0,339	19,0	+++	+
12. IX.	970	6,35	7,66	1,834	1,334	0,141	0,359	19,6	—	—
13. IX.	1630	7,09	12,06	1,990	1,337	0,137	0,516	26,0	—	—
14. IX.	1120	5,64	7,06	1,616	1,088	0,113	0,415	25,7	—	—

Aus Tab. IV geht hervor, daß nach Injektion von 5 mg Schwefel im Urin gepaarte Glykuronsäure[1]) und Urobilin in vermehrter Menge auftreten. Die Kochsalzausscheidung ist am Injektionstag deutlich erhöht, am ersten Nachtag in einwandfreier Weise, an den folgenden Tagen weniger deutlich vermindert. Die N-Ausfuhr ist am Injektionstag gegen die Vortage unverändert, an den Nachtagen nimmt sie in nicht sehr starker, aber immerhin erkennbarer Weise ab. Daß sich hinter diesen anscheinend geringfügigen Änderungen der N-Bilanz erhebliche Veränderungen des intermediären Eiweißstoffwechsels verbergen, zeigt die Betrachtung des S-Stoffwechsels: Am Injektions- und am ersten Nachtag nimmt der Neutralschwefel absolut und prozentual um fast das Doppelte zu. An diesen Tagen ist der Sulfatschwefel nicht wesentlich vermindert, so daß eine geringe Vermehrung der Gesamtschwefelausscheidung resultiert. An den folgenden Tagen bleibt die Vermehrung des Neutralschwefels bestehen, während jetzt der Sulfatschwefel in deutlicher Weise abnimmt. Der Ätherschwefel zeigt keine Veränderungen[2]).

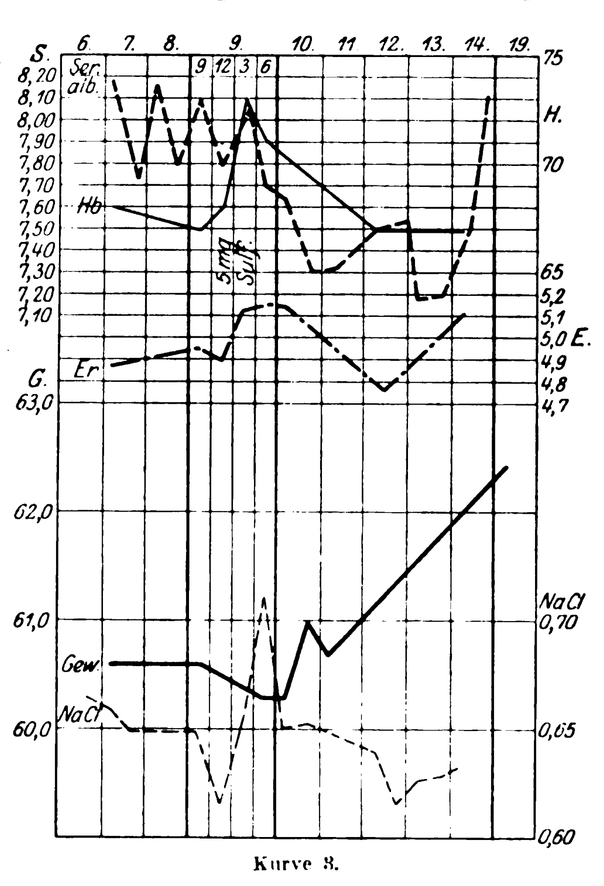
Die Diurese — die Patientin bekam während der ganzen Versuchsperiode dieselbe tägliche Flüssigkeitszufuhr — ist am Injektionstag leicht gesteigert, an den Nachtagen deutlich vermindert. Daß diese Veränderungen der Wasserbilanz, im Verein mit den geschilderten Schwankungen der Kochsalzausfuhr, auch auf den Austausch von Wasser und Kochsalz zwischen Blut und Gewebe ihre Rückwirkung

[1]) Die Ausführung der Tollensschen Probe war bei diesen Untersuchungen nicht möglich, da im Handel kein Naphthoresorcin erhältlich war. Es kann jedoch nach dem Ergebnis früherer Versuche kein Zweifel bestehen, daß die gefundene linksdrehende, nicht gärende, reduzierende Substanz als gepaarte Glykuronsäure anzusehen ist.

[2]) Am 9. und 10. IX. ist die Ätherschwefelsäure nicht getrennt bestimmt.

ausüben, zeigen Untersuchungen des Blutes auf Hb, Er, Serumalb. und NaCl, die sich sowohl auf die Vor-, als auch auf die Nachperiode erstreckten. Gleichzeitig wurde das Körpergewicht bestimmt.

Vor der Injektion betragen Hb 67 bis 68%, Er 4,9 Mill., Serumalb 7,72 bis 8,15%, Serum-NaCl 0,65 bis 0,66%, das Gewicht 60,6 kg. Mehrere Stunden nach der Injektion entwickelt sich, zunächst unter Abnahme des prozentualen Kochsalzgehalts, eine Eindickung des Gesamtblutes, die auch abends noch deutlich ist. In Übereinstimmung damit ist das Gewicht Abends 300 g niedriger als Morgens. Nur der Kochsalzgehalt des Serums hat sich verändert: Die Abnahme hat sich in eine starke Zunahme bis zu 0,71% verwandelt. An den Nachtagen ist die Gesamtblutkonzentration wieder wie vor der Injektion; es entwickelt sich aber jetzt eine sehr erhebliche Serumverdünnung bis zu 7,15% unter allmählicher Gewichtszunahme. Am 5. Nachtage erreicht der Serumeiweißgehalt wieder den alten Wert, die Gewichtszunahme setzt sich jedoch fort und beträgt 10 Tage nach der Injektion 1800 g (Kurve 3).



Kurve 3.

Faßt man die bisher beschriebenen Stoffwechselveränderungen, die nach einer Injektion von 5 mg Schwefel eintreten, zusammen, so ergibt sich folgendes: Die Stickstoffausfuhr steigt nicht an, sie zeigt sogar eine leichte Abnahme. Daß sich trotzdem der intermediäre Eiweißstoffwechsel ändert, beweist die absolute und relative Zunahme der Neutralschwefelausscheidung. Im Urin treten gepaarte Glykuronsäuren und Urobilin vorübergehend in vermehrter Menge auf. Diese Stoffwechselvorgänge sind begleitet von einer Retention von Wasser und Kochsalz, die zu einer Gewichtszunahme führt und die Blutzusammensetzung im Sinne einer Verdünnung des Serums und einer Zunahme des Serumkochsalzspiegels verändert.



Vergegenwärtigen wir uns dem gegenüber in aller Kürze die Veränderungen des Stoffwechsels nach 100 mg Schwefel und stellen wir die wesentlichsten Punkte einander gegenüber, so ergibt sich folgendes: 100 mg Schwefel bewirken Steigerung der Stickstoffausfuhr mit absoluter und prozentualer Abnahme des Neutralschwefels, die als Zeichen eines Eiweißzerfalls aufzufassen ist, ferner hochgradige Wasserausschwemmung; der hierdurch in wenigen Stunden herbeigeführte Gewichtssturz wird nur langsam wieder repariert, trotzdem schon am ersten Nachtag unter Blutverdünnung eine Retention von Wasser und Kochsalz einsetzt. 5 mg Schwefel bewirken keine Steigerung der Stickstoffausfuhr, demnach auch keinen Zerfall von Körpereiweiß; dagegen verändert sich der intermediäre Eiweißstoffwechsel im Sinne einer Zunahme der Neutralschwefelausscheidung; dementsprechend entfaltet der Eiweißstoffwechsel keine direkt merkbare Rückwirkung auf das Körpergewicht; wenn dieses am Abend des Injektionstages trotzdem abnimmt, so ist dieser Vorgang, wie aus der gleichzeitigen Bluteindickung hervorgeht, lediglich durch einen Verlust an Wasser und Kochsalz bedingt und wird auch dementsprechend nicht nur in wenigen Stunden ausgeglichen, sondern sogar unter Einsparung von Wasser und Kochsalz in eine Gewichtszunahme verwandelt. Im Blut drückt sich dieser Prozeß in einer Verdünnung des Serums und einer Zunahme des prozentualen Serumkochsalzgehaltes aus. Die einzige Erscheinung, die als Folge der starken wie der schwachen Dosierung in gleicher Weise auftritt, ist die vermehrte Ausscheidung von Urobilin und von gepaarter Glykuronsäure.

Aus der Tatsache, daß sich bei rein quantitativer Dosierungsveränderung des Schwefels nicht nur die *Stärke* seiner Wirkung, sondern in einigen Punkten auch die *Art* der Stoffwechselbeeinflussung ändert, ersehen wir, daß bei der Schwefeltherapie der Dosierungsfrage eine erhebliche Bedeutung zukommen muß. Auf die praktische Bedeutung dieser Feststellung werden wir weiter unten zu sprechen kommen.

Zuvor müssen wir uns mit einigen Worten mit den klinischen Allgemeinerscheinungen beschäftigen, die durch eine Schwefelinjektion hervorgerufen werden. Im allgemeinen kann man sagen, daß sie dem Bild, das von der Wirkung der Proteinkörper und ähnlicher Mittel gegeben zu werden pflegt, vollkommen identisch sind. Das gilt sowohl für die schwache, als auch für die starke Dosierung; nur sind bei letzterer sehr oft die Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und die Temperaturerhöhung viel stärker, als man es zum Beispiel nach einer Milchinjektion zu sehen pflegt. Zur Ergänzung des Bildes soll noch erwähnt werden, daß in der Regel 12—24 Stunden nach der Injektion, genau wie nach der Injektion der sog. Proteinkörper, ziehende und reißende



Schmerzen sowohl in kranken, als auch in bisher sicher gesunden Gelenken auftreten.

Um diese auffallende klinische Analogie zwischen Proteinkörper- und Schwefelwirkung auch im Stoffwechselversuch des Näheren zu ergründen, haben wir unter ganz analogen Versuchsbedingungen die wichtigsten Vertreter der Proteinkörperreihe bezüglich ihres Einflusses auf den Stickstoff-, Schwefel- und Kochsalzumsatz studiert. Diese Untersuchungen erstreckten sich vor allem auf die Milch, das Aolan und, wie gleich des Näheren auseinander zu setzen ist, auch auf das Sanarthrit. Daß auch das Sanarthrit sich in seiner Wirkung auf den Stoffwechselversuch ganz analog wie die Proteinkörper verhält, war uns zunächst überraschend, da es ja selbst eine eiweißfreie Substanz darstellt. Andererseits war zu überlegen, daß es bei Hydrolyse mit HCl meßbare Mengen H_2SO_4 abspaltet, daß es also wohl mit Recht zu den chemisch differenten Substanzen im Sinne *Starkensteins*[1]) gerechnet werden darf.

Eine Reihe von Untersuchungen, die unter denselben Bedingungen angestellt wurden, wie nach den oben beschriebenen Schwefelinjektionen, ergaben nun, daß sowohl Milch als auch Sanarthrit ganz charakteristische, gesetzmäßige Wirkungen hervorrufen. Die Einzelheiten sollen im Folgenden kurz wiedergegeben werden.

A. Milch und Aolan.

Fall 6. Frieda B., 18jähriges Mädchen. Aufnahme am 5. IV. 1921 wegen akuter Polyarthritis. Unter Salicylbehandlung gehen die meisten Erscheinungen zurück, es bleibt jedoch eine sehr schmerzhafte Schwellung des Talocrural- und des Tarsometatarsalgelenks bestehen. Intramuskuläre Injektionen am 9. und 16. V. von 10 bezw. 20 ccm nach der Schmidtschen Vorschrift vorbereiteter Milch ergeben deutliche Besserung, so daß Pat. am 28. V. in gehfähigem Zustand entlassen werden kann. Die Gegend der beiden genannten Fußgelenke ist auch bei der Entlassung noch verdickt, es besteht jedoch nur noch geringer Druck- und Bewegungsschmerz. Vom 6.—22. V. wird, nachdem unter geeigneter Kost N- und Cl-Gleichgewicht eingetreten ist, der Urin in der oben für den Schwefel beschriebenen Weise untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle V zusammengestellt.

Fall 7. Anna Kl. Aufnahme am 11. XI. 1920 wegen gonorrhoischer Arthritis des rechten Fuß- und rechten Handgelenks. Die Erscheinungen am Fußgelenk gehen unter Stauungsbehandlung rasch zurück. Am Handgelenk bleiben Schwellung und Schmerzhaftigkeit bestehen; trotz Stauungs- und Wärmebehandlung nimmt die Beweglichkeit der Finger nur langsam zu. Faustschluß völlig unmöglich. Deshalb werden am 6. und 14. I. 1921 15 bezw. 20 ccm Aolan intramuskulär gegeben. Schwellung und Schmerzhaftigkeit gehen danach langsam, aber deutlich zurück. Am 17. II. wird die Pat. mit folgendem Befund entlassen: Handgelenk noch wenig, aber deutlich verdickt, Dorsalflexion bis zu 60°, Beugung bis zu 30° ohne Schmerzen möglich. Faustschluß möglich, Händedruck leidlich kräftig. Vom 3. I. bis 20. I. wird der Urin unter denselben Bedingungen untersucht wie beim vorhergehenden Fall. Das Ergebnis zeigt Tabelle VI.

[1]) *E. Starkenstein*, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 205.



Tabelle V.

Datum	Diurese	N.	NaCl	Ges.-SO_3	Sulf.-SO_3	Neutr. SO_3	Äther SO_3	% Neutr. zu Ges.-SO_3	Red.	Urob.
6. V.	1100	10,10	9,02	2,28	1,838	0,297	0,142	13,2	—	—
7. V.	1200	9,60	7,32	2,04	1,672	0,228	0,136	11,2	—	—
8. V.	1100	9,96	11,00	2,127	1,731	0,283	0,113	13,3	—	—
9. V.	1550	10,31	13,83	2,290	1,833	0,332	0,126	14,5	+++	—
Inj.										
10. V.	1300	8,54	11,26	1,967	1,538	0,308	0,121	15,7	++	+
11. V.	1050	6,02	7,25	1,449	1,100	0,248	0,101	17,1	+++	+
12. V.	700	5,90	5,67	1,460	1,264	0,122	0,074	8,4	—	—
13. V.	1500	8,76	12,75	2,013	1,590	0,304	0,119	15,1	—	—
14. V.	1050	6,19	8,72	1,695	1,416	0,142	0,137	8,4	—	—
15. V.	900	8,47	10,35	2,101	1,634	0,350	0,117	16,7	—	—
16. V.	1080	8,34	11,68	1,783	1,562	0,221	—	12,4	++++	+
Inj.										
17. V.	700	10,28	7,56	2,120	1,797	0,216	0,108	10,1	++++	—
18. V.	750	9,50	8,18	2,028	1,759	0,123	0,116	7,5	+++	—
19. V.	750	9,06	10,43	2,006	1,603	0,300	0,103	14,9	++++	—
20. V.	1050	9,32	10,40	1,613	1,264	0,256	0,093	15,9	—	—
21. V.	700	4,93	6,79	1,229	0,977	0,168	0,084	13,7	—	—
22. V.	1000	6,15	14,5	1,613	1,205	0,312	0,096	19,3	—	—

Tabelle VI.

Datum	Diurese	N.	NaCl	Ges.-SO_3	Sulf.-SO_3	Neutr. SO_3	% Neutr. zu Ges.-SO_3	Äther SO_3	Red.	Urob.
3. I.	1000	7,91	9,7	1,825	1,471	0,213	11,7	0,141	—	—
4. I.	1050	5,22	10,92	1,556	1,272	0,158	10,15	0,126	—	—
5. I.	1250	5,72	13,63	1,501	1,214	0,154	10,26	0,133	—	—
6. I.	2050	10,26	24,6	2,3570	—	—	—	—	++++	—
Inj.										
7. I.	1000	6,29	8,7	1,578	1,163	0,278	17,6	0,137	—	—
8. I.	750	3,94	5,63	1,080	0,836	0,159	14,7	0,085	—	—
9. I.	500	4,17	5,5	1,369	1,123	0,138	10,1	0,108	—	—
10. I.	1500	5,35	10,2	1,626	0,972	0,551	33,9	0,103	—	—
11. I.	770	4,54	8,85	1,331	1,041	0,182	13,7	0,108	—	—
12. I.	900	4,88	10,89	1,395	1,084	0,178	12,8	0,133	—	—
13. I.	1050	4,87	9,14	1,333	1,063	0,194	14,6	0,076	—	—
14. I.	1020	6,84	16,28	2,600	1,612	0,911	35,0	—[1]	++++	+++
Inj.										
15. I.	500	4,38	6,00	1,509	1,008	0,391	25,9	0,110	++	++
16. I.	820	5,99	11,07	1,586	1,148	0,306	19,3	0,132	++	+
17. I.	700	4,99	8,54	1,383	1,042	0,233	16,8	0,108	+	++
18. I.	960	5,63	7,1	1,581	1,145	0,324	24,9	0,112	—	—
19. I.	1000	5,76	9,30	1,729	1,190	0,419	24,2	0,120	—	—
20. I.	870	5,77	10,27	1,492	1,194	0,167	11,2	0,139	—	—

[1]) An diesem Tage wurde Äther SO_3 nicht getrennt bestimmt. Dasselbe gilt für die übrigen Tabellen, soweit die Zahlen für Ätherschwefel fehlen. Die Zahlen für Sulfat SO_3 geben dann die Menge der gesamten Sulfatschwefelsäure wieder.



Aus den beiden Tabellen geht übereinstimmend hervor, daß Milch und Aolan ganz gleichsinnige Stoffwechselveränderungen hervorrufen, und zwar bewirkt die Injektion in der Regel in den ersten 24 Stunden eine mehr oder weniger starke, stets aber deutliche Steigerung der N-Ausfuhr. Am 1. Nachtag schon wird diese Zunahme von einer oft mehrere Gramm betragenden und meist mehrere Tage anhaltenden Abnahme der 24stündigen Stickstoffausscheidung abgelöst. Dementsprechend ist die Gesamtschwefelausscheidung am Injektionstag vermehrt, an den Nachtagen vermindert. In einem gewissen Gegensatz hierzu steht der Neutralschwefel, da er sowohl am Injektionstag als auch an den Nachtagen stets prozentual, sehr oft auch absolut vermehrt ist. Besonders deutlich ist diese Zunahme bei Fall 7 zu beobachten, wo einmal der ungewöhnlich hohe Wert von 0,911 g Neutralschwefel in 24 Stunden vorkommt. Kochsalz- und Wasserstoffwechsel zeigen ebenfalls charakteristische Veränderungen: am Injektionstag steigen Diurese und Kochsalzausscheidung an, an den Nachtagen nehmen beide deutlich ab. Gleichzeitige Gewichtsbestimmungen ergeben, daß nach der Injektion das Körpergewicht in Stunden um mehrere 100 g abnehmen kann, daß aber diese Abnahme ausnahmslos in ebenso kurzer Zeit wieder eingeholt wird. Weiterhin geht aus den Tabellen hervor, daß nach der Injektion Urobilin in vermehrter Menge und gleichzeitig ein reduzierender Körper auftreten. Letzterer hat stets die Eigenschaft, die Ebene des polarisierten Lichts nach links zu drehen und nicht zu gären[1]). Nach Hydrolyse mit Salzsäure nimmt die Reduktion stets zu. Es kann danach kein Zweifel bestehen, daß es sich auch hier um das vermehrte Auftreten von gepaarten Glykuronsäuren handelt.

B. Sanarthrit.

Fall 8. Emma B., 36jährige Frau. Aufnahme am 31. I. 1921 wegen chronischer Arthritis des linken und rechten Schultergelenkes. Zweimalige Sanarthritinjektion verursacht deutliche Linderung, so daß Pat. am 5. III. in fast schmerzfreiem Zustand und mit fast freibeweglichen Schultergelenken entlassen werden kann. Die Injektionen wurden am 22. und 28. II. vorgenommen. Die Stoffwechselverhältnisse nach der ersten Injektion veranschaulicht Tabelle VII.

Unter den nach einer Sanarthritinjektion eintretenden Stoffwechselveränderungen tritt am meisten die hochgradige, absolute und prozentuale Zunahme des Neutralschwefels in den Vordergrund. Sie ist am Injektionstag am stärksten, ist jedoch auch an den Nachtagen deutlich vorhanden; an ersterem Tag geschieht die Zunahme auf Kosten des Sulfatschwefels, an den folgenden Tagen steigt auch die Gesamtschwefelausscheidung. Ihr entspricht die N-Ausfuhr; am Injektionstag ist sie

[1]) Auch bei diesen Untersuchungen war es aus Gründen, die schon weiter oben erwähnt sind, unmöglich, die *Tollens*sche Naphtoresorcinprobe anzustellen.



Tabelle VII.

Datum	Diurese	N.	NaCl	Ges.-SO_3	Sulf.-SO_3	Neutr. SO_3	Äther SO_3	% Neutr. zu Ges. SO_3	Red.	Urob.
19. II.	900	9,22	8,28	2,192	1,855	0,166	0,170	7,6	—	—
20. II.	900	10,33	10,26	2,284	1,883	0,225	0,176	9,9	(+)	—
21. II.	1320	8,71	13,2	2,101	1,752	0,158	0,190	7,5	—	—
22. II. Inj.	1300	8,37	11,33	2,244	1,669	0,459	0,116	20,5	+ + +	+
23. II.	900	9,92	12,70	2,704	2,238	0,305	0,161	11,3	+ + +	(+)
24. II.	1100	10,96	13,42	2,724	2,196	0,364	0,166	13,3	+	(+)
25. II.	1500	10,45	16,20	2,737	2,102	0,386	0,149	14,1	—	—
26. II.	1400	11,52	17,00	2,824	2,439	0,212	0,173	7,5	—	—
27. II.	1570	12,17	18,06	2,930	2,449	0,356	0,125	12,1	—	—

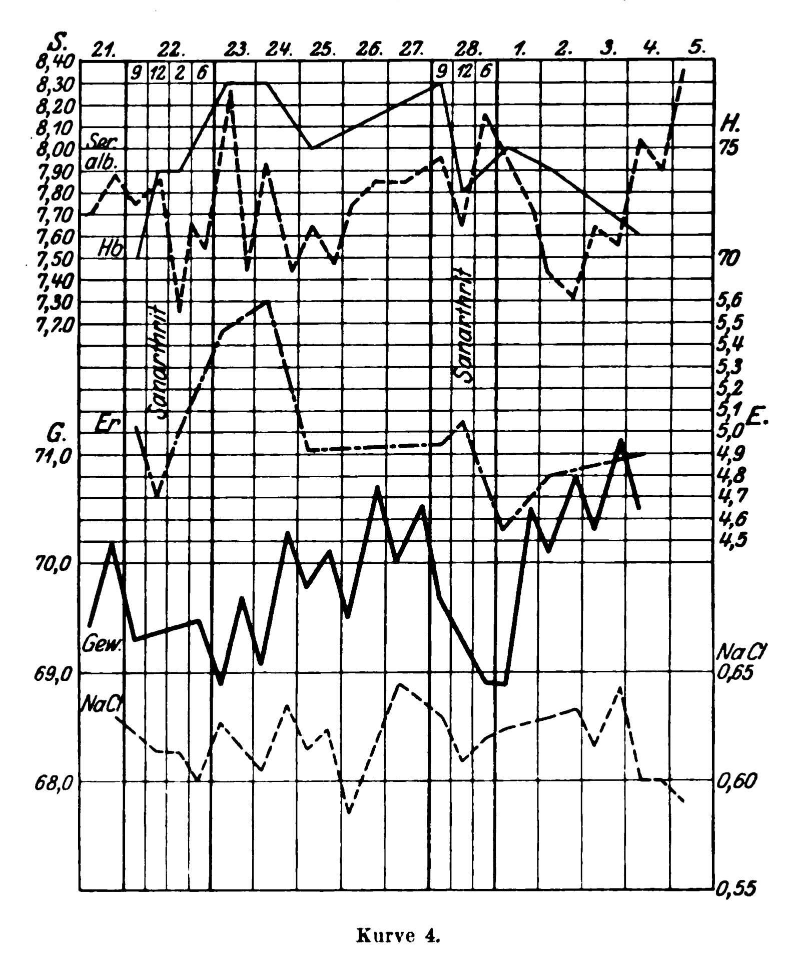
unverändert, an den Nachtagen nimmt sie, allerdings nur in sehr geringem Grade zu. Die NaCl-Ausscheidung ist in ähnlicher Weise wie die des Stickstoffs am Injektionstag unverändert, steigt aber an den Nachtagen deutlich an. Die Diurese zeigt eine leichte, allmähliche Steigerung. Nach der zweiten Injektion, die am 28. II. erfolgte, nehmen gegenüber dem letzten Vortag Stickstoff-, Kochsalz- und renale Wasserausscheidung zunächst deutlich ab; die N-Ausfuhr beträgt an diesem Injektionstag 10,33 g, NaCl 11,62 g, die Diurese 1000 ccm. An den folgenden Tagen bis zum 4. III. betragen die Werte für N: 11,84 g; 11,74 g; 10,71 g; 10,27 g; die für NaCl: 10,93 g; 13,10 g; 13,2 g; 14,49 g. Die Diurese verändert sich in dieser Zeit nicht wesentlich.

Nach beiden Injektionen, sowohl am 22. II., als auch am 28. II., treten im Urin gepaarte Glykuronsäuren auf; nach der 2. Injektion ist diese Glykuronurie begleitet von einer sehr erheblichen Urobilinurie.

Um das durch die Beobachtung des Endstoffwechsels, soweit es durch die Untersuchung des Urins möglich ist, gewonnene Bild zu vervollständigen, wurde unter täglichen Gewichtsbestimmungen der intermediäre Kochsalz- und Wasserstoffwechsel während der ganzen Versuchsperiode in der oben beschriebenen Weise untersucht. Es ergab sich dabei, daß eine nach der Injektion in kurzer Zeit sich ausbildende Gesamtblutverdünnung sehr rasch in eine Gesamtbluteindickung übergeht, die dann wieder von einer Serumverdünnung abgelöst wird. Der Blutkochsalzspiegel zeigt keine nennenswerten Verschiebungen. Die Gewichtskurve entspricht den beobachteten Veränderungen der Blutzusammensetzung, indem der Eindickung eine Abnahme, der folgenden Serumverdünnung eine Zunahme entspricht (siehe Kurve 4), sie steht aber in einem gewissen Gegensatz zu den oben mitgeteilten Bilanzverschiebungen des N-, NaCl- und Wasserstoffwechsels; während die Gewichtskurve uns in einwandfreier Weise zeigt, wie an jedem der beiden Injektionstage das Gewicht nicht unerheblich fällt, um vom Abend des



ersten Nachtages ab wieder zu steigen, und zwar in einem die Vorversuchswerte übersteigenden Maße, würde das Verhalten der Bilanzen mit ihrer fortschreitenden Negativität eher das Gegenteil erwarten lassen. Für NaCl und N läßt sich der Widerspruch vielleicht in der Weise erklären, daß sie langsamer ausgeschieden werden, als das den Gewichtssturz direkt verursachende Wasser; die Divergenz gegenüber der renalen Wasserausscheidung legt die Vermutung nahe, daß, genau



Kurve 4.

wie nach Schwefel und Milch, unter direkter Injektionswirkung zunächst die extrarenale Komponente, nach Erlöschen dieser Wirkung jedoch die renale überwiegt. Daß die Abnahme der Diurese, die nach Schwefel und Milch so überaus deutlich in Erscheinung tritt, hier nur wenig zum Ausdruck kommt, liegt vielleicht in der an sich schwächeren Stoffwechselwirkung des Sanarthrit.

Der folgende Versuch wurde an einer Patientin angestellt, die wegen eines anderen harmlosen Leidens (Hyperthyreoidismus leichten Grades) die Klinik aufgesucht hatte. Die Einzelheiten sind folgende:



Fall 9. 16jähriges Mädchen, Frieda Fr. Vorgeschichte und Befund ergeben nichts Wesentliches. Am 30. VI. und 9. VII. Injektion von Sanarthrit. Die erste Injektion bewirkt gar kein Fieber, die zweite Fiebersteigerung bis zu 38,2. Die Veränderungen des Stoffwechsels zeigt Tabelle VIII.

Tabelle VIII.

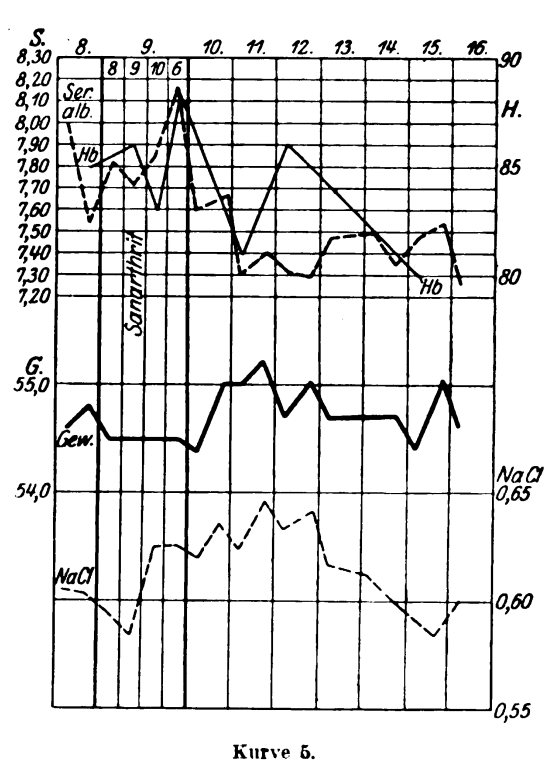
Datum	Diurese	N.	NaCl	Ges.-SO_3	Sulf.-SO_3	Neutr. SO_3	Äther SO_3	% Neutr.	Red.	Urob.
28. VI.	1000	8,65	9,80	1,846b	1,583	0,140	0,123	7,6	—	—
29. VI.	1050	6,51	8,93	1,420	1,130	0,212	0,079	14,9	—	—
30. VI.	800	8,07	13,15	1,918	1,648	0,270	—	14,1	+++	+
Inj.										
1. VII.	1000	7,41	11,30	1,858	1,442	0,323	0,093	17,4	++	—
2. VII.	900	7,61	9,27	1,722	1,423	0,184	0,115	10,7	(+)	+
3. VII.	1000	9,10	8,9	2,146	1,559	0,457	0,130	21,3	—	—
4. VII.	800	5,86	5,76	1,563	1,090	0,375	0,098	24,0	—	—
5. VII.	545	3,84	4,68	0,924	0,649	0,213	0,062	23,1	—	—
8. VII.	760	6,89	5,09	1,537	1,185	0,277	0,075	18,2	—	—
9. VII.	715	6,41	7,38	1,796	1,334	0,462	—	25,7	+++	—
Inj.										
10. VII.	530	7,35	6,23	1,730	1,257	0,373	0,100	21,5	++++	+++
11. VII.	850	6,09	10,88	1,896	1,352	0,413	0,131	21,8	(+)	+++
12. VII.	900	7,85	8,73	1,913	1,435	0,349	0,111	18,2	—	—
13. VII.	1250	7,90	11,38	2,231	1,555	0,573	0,103	25,7	—	—
14. VII.	800	6,34	8,96	1,500	1,098	0,314	0,088	21,0	—	—

Es zeigt sich hier noch deutlicher wie im vorhergehenden Fall die starke absolute und prozentuale Zunahme des Neutralschwefels. Die N-Ausfuhr bleibt nach der ersten Injektion zunächst gleich, nimmt dann vorübergehend ab; nach der zweiten Injektion, die, wie oben erwähnt, im Gegensatz zur ersten von Fieber begleitet ist, wird die N-Bilanz nicht verändert. Die Kochsalzausscheidung steigt nach der ersten Injektion zunächst an, nimmt dann vom 4. bis 8. Nachtag fast um die Hälfte ab; am 2. Injektionstag, der sich unmittelbar an den 8. Nachtag anschließt, steigt sie etwas an, bleibt aber an diesem und am nächsten Tag unter dem Durchschnitt der Vorperiode. Letzterer wird erst am 2. Nachtag erreicht und an den diesem folgenden Tagen sogar etwas überschritten. Die Diurese ist nach der ersten Injektion, ungefähr parallel zur Kochsalzausscheidung, mehrere Tage lang herabgesetzt; nach der zweiten Injektion ist diese Abnahme kürzer dauernd, sie fällt auch jetzt mit der Verminderung der Kochsalzausscheidung zeitlich zusammen. Die Ausscheidung von Urobilin und von gepaarter Glykuronsäure ist nach der ersten Injektion in mäßigem Grade, nach der zweiten Injektion sehr stark erhöht.

In analoger Weise wie bei dem vorhergehenden Fall wurde nach der zweiten Injektion der intermediäre Wasser- und Kochsalzstoffwechsel untersucht.



Vor der Injektion betragen: Hb 85%, Serumalbumen 7,55 bis 8,00%, Serum-NaCl 0,6%, Gewicht 54,5 bis 54,8 kg. Im Laufe des Injektionstages entwickelt sich eine Gesamtbluteindickung; ihr entspricht das Verhalten des Körpergewichts, da es Abends dieselbe Höhe aufweist, wie morgens. An den Nachtagen entwickelt sich unter Gewichtszunahme eine Serumverdünnung, die von einer vorübergehenden Steigerung des Serumkochsalzspiegels begleitet ist (siehe Kurve 5).



Kurve 5.

Überblickt man im Zusammenhang sämtliche Stoffwechselveränderungen, die nach Sanarthritinjektion auftreten, einschließlich der intermediären Wasser- und Kochsalzverschiebungen, so ergibt sich folgendes Bild: Vorübergehende Gewichtsabnahme mäßigen Grades, die verursacht ist durch eine Mehrausscheidung von Wasser und Kochsalz und die mit Bluteindickung einhergeht, wird nach spätestens 24 Stunden abgelöst von einer Gewichtszunahme, verursacht durch eine Retention von Wasser und Kochsalz, in einem Fall auch durch verminderte Gesamt-N-Ausscheidung, und begleitet von einer Serumverdünnung und einem Ansteigen des Blutkochsalzspiegels. In allen Fällen geht mit diesen Vorgängen einher eine Veränderung des intermediären Eiweißstoffwechsels, die sich in einer absoluten und prozentualen Zunahme des Neutralschwefels äußert und die auch dann eintritt, wenn die tägliche Gesamt-S- und Gesamt-N-Ausscheidung im Urin keine Abweichung von der Durchschnittsbilanz der Vorperiode erkennen lassen. In allen Fällen vermehrt sich unter dem Einfluß der Injektion die Ausscheidung von Urobilin und von gepaarter Glykuronsäure.

Ein Vergleich dieser Feststellungen mit den früher beschriebenen ergibt, daß die Stoffwechselwirkung von Sanarthrit mit der einer Milchinjektion einerseits und der Injektion von 5 mg S — also der kleinen Dosis — andererseits bis auf Einzelheiten völlig identisch ist. Milch, Aolan und Sanarthrit verhalten sich demnach analog, wie dies eingangs von der Injektionswirkung kleiner Schwefelmengen mitgeteilt wurde.

All diesen Substanzen ist also gemein, daß sie tiefgreifende Veränderungen des endogenen Eiweißstoffwechsels setzen. Denn in diesem Sinne ist das Erscheinen absolut und relativ großer Mengen Neutralschwefel im Urin zu deuten. Es ist bemerkenswert, daß gleichzeitig eine vermehrte Stickstoffausscheidung als Ausdruck eines gesteigerten Eiweißzerfalls in ganz geringem Grade auftreten kann, in der Regel aber vermißt wird, ja, daß sogar eine Verminderung der N-Ausscheidung zur Beobachtung kommen kann. Ferner wird der Kochsalz- und Wasserstoffwechsel in der Weise umgestellt, daß sich nach vorübergehender Ausschwemmung eine fortschreitende Wasser- und Kochsalzanreicherung des Organismus ausbildet.

Aus dem Rahmen dieser Ergebnisse springt der Ausscheidungseffekt nach Injektion größerer Schwefelmengen hervor. In diesem Falle kommt es einerseits nicht zur Zunahme, sondern zur Abnahme des Neutralschwefels im Urin, andererseits resultiert hier eine enorme Stickstoffmehrausscheidung, die im Zusammenhang mit der Mehrausscheidung an Schwefel im Sinne eines Eiweißzerfalls zu deuten ist. Dementsprechend ist die Gewichtsabnahme nicht nur erheblich stärker, sondern wird auch erst ganz allmählich wieder eingeholt, trotzdem schon am 2. Nachtag eine ganz erhebliche Wasserretention einsetzt, die auch von einer Blutverdünnung und von einer Steigerung des Blutkochsalzspiegels begleitet ist.

Die Feststellung, daß die ursprüngliche Wirkung des Schwefels durch einen Wechsel in der Dosierung sich in das Gegenteil umkehren kann, ist bemerkenswert, weil unsere bisherigen Ausführungen weitgehende klinische und biochemische Analogien zwischen Sehwefel und Proteinkörpern ergeben haben. In neuester Zeit konnte nun *Erich Gabbe*[1]) nachweisen, daß nach Injektion von großen Mengen von Kollargol, Milch, Caseosan, hypertonischer Kochsalzlösung, Traubenzucker, Rohrzucker, Argochrom und Pferdeserum der Lipoidgehalt des Blutes sinkt, nach kleinen Mengen aber steigt. Hierdurch wird einerseits die von *Starkenstein* schon vertretene Erweiterung der sog. Proteinkörper durch Hinzufügen einer Reihe chemisch differenter Körper experimentell begründet, andererseits geht aus diesen Versuchen ebenso wie aus unseren eigenen Beobachtungen hervor, daß auf den verschiedensten Gebieten des intermediären und des Endstoffwechsels derselbe Stoff je nach Dosierung ganz entgegengesetzte Wirkungen hervorrufen kann. Weiterhin stimmt *Gabbe* mit *Starkenstein* in der Auffassung überein, daß auch die hypertonische Kochsalz- und Zuckerlösung zu der Gruppe der protoplasmaaktivierenden Stoffe gehören. Hierdurch erhält auch unsere an anderer Stelle[2]) beschriebene Beobachtung, daß Kochsalz,

[1]) *Erich Gabbe*, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1377.
[2]) *Robert Meyer-Bisch*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**, 382 u. **25**, S. 295 u. 307.



Zucker und Natr. bicarbonicum, wenn sie in Mengen, die osmotisch bedeutungslos sind, intravenös gegeben werden, ganz die gleiche Verschiebung des Wasserhaushaltes und des Zustandes der Gewebe verursachen, wie Pepton, Tuberkulin und Kollargol, eine wichtige theoretische Stütze. Als bedeutsame Ergänzung zeigen unsere eingangs beschriebenen Versuche, daß auch der Schwefel und das Sanarthrit bei geeigneter Dosierung Wasserretention und Blutverdünnung hervorrufen.

Daraus geht mit Eindeutigkeit hervor, daß alle die Stoffe, die geeignet sind, das Bild der sog. Protoplasmaaktivierung hervorzurufen, in gesetzmäßiger Weise gleichzeitig den Wasserhaushalt verändern. Man muß diesen Vorgang demnach als Teilerscheinung der genannten Protoplasmaaktivierung auffassen. Daß er bei einem bestimmten Krankheitsbild, der Tuberkulose, wegen der für diese Krankheit charakteristischen Störung der Wasserregulation, therapeutisch verwertet werden kann, ist an anderer Stelle ausführlich dargelegt [1]).

Kehren wir nach dieser kurzen Abschweifung zu unserem eigentlichen Thema zurück, so ist noch nachzutragen, daß die nach Schwefel — in jeder Dosierung —, Milch und Sanarthrit eintretenden Stoffwechselveränderungen in gesetzmäßiger Weise, auch ohne daß Fieber aufzutreten braucht, von einer Urobilinurie und einer Glykuronurie begleitet sind.

Es kann kein Zweifel bestehen, daß der Komplex der bisher beschriebenen Prozesse, als Ganzes gesehen, als eine unspezifische Reaktion aufzufassen ist, die am gesunden und kranken Organismus durch Proteinkörper und durch chemisch differente Mittel, wie Sanarthrit und Schwefel, hervorgerufen werden kann. Die endgültige Deutung all dieser Erscheinungen stößt zunächst auf große Schwierigkeiten. Ist dies alles nur der Ausdruck eines veränderten Eiweißstoffwechsels oder spielen hierbei noch ganz andere Prozesse eine Rolle?

Wir suchten der Lösung dieser Frage, wenigstens für den Schwefel, dadurch näher zu kommen, daß wir im Tierexperiment die Wirkung einer Schwefelinjektion auf den normalen Gelenkknorpel nachprüften. Wir gingen hierbei in der Weise vor, daß wir am Hunde den Gehalt des Knorpels an Schwefel und an Chondroitinschwefelsäure, ferner seine Quellungsfähigkeit untersuchten. Über die Einzelheiten der Versuche, die von Herrn Prof. *Heubner* und mir ausgeführt wurden, ist an anderer Stelle berichtet worden [2]). Das Endergebnis soll im Folgenden kurz wiedergegeben werden.

In beiden Versuchsreihen ergab sich also unter der Wirkung einer Schwefelinjektion eine meßbare Abnahme des Knorpels an Gesamt-

[1]) *Robert Meyer-Bisch*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**.

[2]) *Robert Meyer-Bisch* und *Wolfgang Heubner*, Bioch. Zeitschr. **122**, 128.



Tabelle IX. **Hund 1.**

Gehalt des Trockenknorpels	Vor der Inj. % S	Nach der Inj. % S
Gesamt-S	1,22	1,03
Chondrin-S	0,46	0,36
Quellungszunahme	4,15	3,61
Hund 2.		
Gesamt-S Knorpel	2,19	1,91
Gesamt-S Gelenkscheiben	1,06	1,12
Quellungszunahme	3,65	3,02

schwefel, vor allem durch Verminderung der Chondroitinschwefelsäure, und an Quellbarkeit.

Es ist schon in der ausführlichen Arbeit, die über die genannten Versuche berichtet, betont worden, daß die geringe Zahl der bisherigen Analysen es verbietet, zu weitgehende Schlüsse zu ziehen. Ausgedehnte Nachprüfung erscheint deshalb erforderlich. Sollte sich dabei das bisherige Ergebnis bestätigen, so würde das bedeuten, daß nach Schwefelinjektion eine Art Abbau in den spezifischen Materialien des Gelenkknorpels erfolgt, der sich kolloidchemisch in einer verminderten Quellbarkeit des Knorpelgewebes äußert.

Diese Annahme erfährt eine wichtige Stütze durch folgende Beobachtung, die wir an einem schwefelbehandelten Patienten machen konnten. Ein 22jähriger Mann, der an chronischer Polyarthritis rheumatica litt, bekam 6 Tage nach der Injektion einen starken Erguß im rechten Kniegelenk, das bisher keinen objektiven pathologischen Befund geboten hatte und vor mehreren Wochen nur vorübergehend etwas bewegungsschmerzhaft gewesen war. Die Punktion dieses Gelenkes ergab 30 ccm eines trübserösen, reichlich polymorphkernige Leukocyten enthaltenden Exsudates, das wir im Hinblick auf den, wie bekannt, hohen Gehalt des Knorpels an Chondroitinschwefelsäure, sorgfältig auf Sulfat- und Esterschwefelsäure analysierten. Die Einzelheiten der Untersuchungen und der Methodik sind in einer früheren Arbeit niedergelegt[1]). In kurzer Zusammenfassung ergab sich folgendes:

Das Gelenkexsudat enthielt:

Freie H_2SO_4	0,00578 g =	26,3 mg %
Durch Hydrolyse abspaltbare		
H_2SO_4 im Mucin	0,00088 g =	4,0 mg %
H_2SO_4 im Koagulum	0,00105 g =	4,8 mg %
H_2SO_4 im Filtrat davon	0,00154 g =	7,0 mg %
	0,00925 g =	42,1 mg %
	davon	15,8 mg % Esterschwefelsäure.

[1]) *Wolfgang Heubner* und *Robert Meyer-Bisch*, Bioch. Zeitschr. **122**, 120.



Die Feststellung, daß das Gelenkpunktat sowohl freie, als auch an Eiweiß anscheinend esterartig gebundene Schwefelsäure enthielt, machte es nötig, in ähnlicher Weise eine möglichst große Anzahl der verschiedensten Körperflüssigkeiten unter normalen und pathologischen Bedingungen zu untersuchen. Das Ergebnis der Untersuchung eines Blutes auf Sulfatschwefelsäure und zweier Exsudate auf Sulfat- und Esterschwefelsäure ist in der oben zitierten Arbeit bereits niedergelegt. Die dort gefundenen Zahlen waren: 24,0 mg % freie H_2SO_4 für das Blut, für ein Pleuraexsudat 14,9 mg% Sulfatschwefel und 3,4 mg% Esterschwefel, für eine Ascitesflüssigkeit 16,1 mg% bzw. 5,9 mg%.

Diese Befunde waren naturgemäß zu spärlich, als daß sie zu Schlußfolgerungen über normale Durchschnittswerte berechtigt hätten, besonders da bisher derartige Versuche an menschlichen Körperflüssigkeiten überhaupt nicht, und an tierischen nur vereinzelt vorlagen. Immerhin stimmten die für den Sulfatschwefel des Blutes gefundenen Werte gut mit den von *Gürber*[1]) und *de Boer*[2]) am Tierblut festgestellten überein. In neuester Zeit beobachtete demgegenüber *Stransky*[3]) mit 0,0401 g SO_4 in 100 ccm Kaninchenserum und 0,0458 g SO_4 in 100 ccm Schweineserum einen wesentlich höheren Schwefelsäurespiegel.

Um daher einen gewissen Überblick über die Verhältnisse am Menschen zu gewinnen, untersuchten wir an einer größeren Anzahl gesunder und kranker Menschen das Blutserum auf Sulfat- und Esterschwefelsäure. In Fällen, die einen Erguß in einer serösen Höhle aufwiesen, wurde die durch Punktion gewonnene Flüssigkeit in derselben Weise analysiert.

Die Methodik war kurz folgende: eine abgemessene Menge Serum oder Punktat wurde in Dialysierschläuchen von *Schleicher* und *Schüll* unter täglicher Erneuerung bis zur Chlorfreiheit, d. h. 11—14 Tage lang, dialysiert. Das Dialysat wurde auf dem Wasserbade eingedampft. der Rückstand mit salzsaurem Wasser aufgenommen, durch ein gehärtetes Filter filtriert. Der Niederschlag wurde auf einem Barytfilter gesammelt, in einen Prozellantiegel gebracht, in einem elektrischen Verbrennungsofen geglüht und gewogen. Der Filterrückstand wurde mit dem Dialysierrückstand vereinigt und mit 5% HCl am Rückflußkühler 8—10 Stunden gekocht, dann filtriert und im Filtrat $BaSO_4$ quantitativ bestimmt. Das Ergebnis war folgendes (Tab. X):

Zu den einzelnen Fällen ist folgendes zu bemerken: im Blut bewegen sich die Werte für Sulfatschwefelsäure in der Regel zwischen 15 und 22 mg%, die für Esterschwefelsäure zwischen 7 und 2 mg%. Einzelne

[1]) *Gürber*, Verh. d. phys. med. Ges. zu Würzburg 1893/94. Habilitationsschrift Würzburg, Salze des Blutes 1904.

[2]) Journ. of Physiol. **51**, 211. 1917, zit. nach *Malys* Jahresber. 1917.

[3]) *Stransky*. Biochem. Ztschr. **120**, 1.



Tabelle X.

	Blut			Pleurapunktat		
	N. % mg	Sulfat % mg	Esterschw. % mg	N. % mg	Sulfat % mg	Ester % mg
1. Normalfall	1163	15,0	2,4			
2. Normalfall	1168	12,0	1,5			
3. Allg. Beschwerden ohne organ. Grundlage	8,73 Alb.	26,1	26,5			
4. Normalfall	1204	--	5,6			
5. Herzinsuffizienz. Stauung im großen Kreislauf	889	26,5	3,4			
6. Sepsis. Meningitis suppur.	1067	13,5	1,1			
7. Sepsis puerperalis	767	19,6	5,3			
8. Erysipel (Aderlaß bei 38,5°)	1081	10,1	9,5			
9. Akute Urämie mit Transsudat in der r. Pleura	1281	23,6	8,8	320	11,6	1,8
10. SO_2-Vergiftung, Pleuritis				744	47,6	12,3
11. Ty. abdom. Pleuritis sin. 13/6.				620,6	18,1	4,7
– Ders. 1/2 St. ante exitum 14/6. Höchste Cyanose				620,6	13,8	26,7
13. Pleurit. exsudat. Aderlaß 30/5. Punktion 5/6.	1210	15,3	7,1	862	15,6	10,6
14. Pleurit. exsudat.				823	16,2	10,0
15. Pleurit. exsudat.	1641	21,1	5,1	901	13,3	10,6
18. Polyserositis, Myodegeneratio	1123	14,9	3,7	511	14,1	3,1
– Dieselbe: Transsudat r. Pleura				337	12,1	2,1
27. Lungenabsceß	—	19,2	17,2			
28. Multiple Carcinomatosis, Pneumonie	—	22,3	34,3	6,45 Refr.	32,3	26,0
	Pleurapunktat			Ascites		
17. Akute gelbe Leberatrophie (Sektion)				157	13,5	5,2
18. Polyserositis, Myodegeneratio	460	9,8	4,5	522	18,0	5,0
	Blutserum			Ödemflüssigkeit		
16. Amyloidosis mit Ödem	--	15,6	15,2	95,5	10,8	4,7

Fälle weichen von diesem Durchschnitt nach oben oder unten ab. Hohen Gehalt an Sulfatschwefelsäure zeigt ein Fall von Herzinsuffizienz mit hochgradiger Stauungscyanose, ferner ein Patient, der an akuter Urämie litt. Ein Patient, der wegen multipler Carcinomatosis, unter anderem auch des Schädeldaches, und wegen Pneumonie zum Exitus und zur Sektion kam, wies mit 34,3 mg% einen ungewöhnlich hohen Gehalt an Esterschwefelsäure im Blut auf. Die gleiche Erscheinung zeigen Fall 16 (Amyloidosis), dessen Ödemflüssigkeit trotz niedrigen



Eiweißgehaltes durch auffallend hohe Schwefelsäurewerte auffällt, mit 15,2 mg % und Fall 27 (Lungenabsceß) mit 17,2 mg % Esterschwefelsäure. Ein weiterer Fall (3), bei dem sich trotz mannigfacher, unklarer Beschwerden kein pathologischer Befund feststellen ließ, zeichnet sich durch einen hohen Gehalt sowohl an Sulfatschwefel (26,1 mg %) als auch an Esterschwefel (26,5 mg %) aus.

Der Gehalt der serösen Flüssigkeiten aus der Pleura- und Peritonealhöhle beträgt im allgemeinen 9,8 bis 18 mg % Sulfatschwefelsäure, ist also etwas niedriger als der des Blutes; die Menge der Esterschwefelsäure beträgt 1,8 bis 12,3 mg %, ist also etwas höher als die des Blutes. Sämtliche in der Tabelle angegebenen Werte verstehen sich als H_2SO_4 berechnet.

Einzelne Fälle zeigen Werte, die sich derart von den übrigen unterscheiden, daß man sie als Ausnahmen ansehen muß. Hierzu gehört zunächst Fall 10. Es handelte sich hier um einen Patienten, der sieben Wochen vor der Punktion erkrankt war, nachdem er bei der Behandlung eines erkrankten Pferdes SO_2-Dämpfe bis zum Eintreten von Bewußtlosigkeit eingeatmet hatte. Im Laufe von 6 Wochen entwickelte sich eine hämorrhagische Pleuritis der rechten Seite und eine chronische Entzündung des linken Schultergelenks mit nachfolgender teilweiser Versteifung. Außerdem zeigte Patient eigentümliche vasomotorische Störungen, die sich vor allem in starker Cyanose der Hände äußerten, sobald der Patient die Arme nach unten hängen ließ. Die Untersuchung des Punktates auf freie H_2SO_4 ergab den höchsten jemals in Blut oder serösen Flüssigkeiten beobachteten Wert von 47,6 mg %. Der Fall erscheint außerdem deshalb von Bedeutung, weil er zeigt, daß nach SO_2-Vergiftung die serösen Häute und die Gelenke organisch geschädigt werden können.

Eine weitere Ausnahme bildet Fall 28. Es handelt sich um den an multipler Carcinomatosis erkrankten Patienten, der schon im Blut einen ungewöhnlich hohen Gehalt an Esterschwefelsäure aufgewiesen hat. In ähnlicher Weise beträgt der Gehalt des Pleurapunktats 32,3 mg % Sulfat- und 26,0 mg % Esterschwefelsäure.

Daß sich der Gehalt eines Punktates an Sulfat und Esterschwefel innerhalb von 24 Stunden trotz gleichbleibenden Gesamt-N-Gehaltes wesentlich ändern kann, zeigt Fall 11. Es handelte sich um einen schweren Typhus abdominalis mit linksseitiger Pleuritis exsudativa. Am 13. VI. betrug der Gehalt an Sulfat und Esterschwefel, immer als H_2SO_4 berechnet, 18,1 bzw. 4,7 mg% bei einem Gesamt-N-Gehalt von 620,6 mg%. Im Lauf dieses Tages verschlimmerte sich der Zustand fortschreitend. Am Morgen des 14. VI. war der Zustand agonal. Es bestand maximale Dyspnöe und hochgradige Cyanose. 30 Minuten vor dem Exitus auf dringendes Bitten des Patienten, der sich davon Erleichterung ver-



sprach, vorgenommene erneute Punktion ergab jetzt bei gleichbleibendem Gesamt-N-Gehalt 13,8 bzw. 26,7 mg %, also eine Verminderung des Sulfat- und eine starke Zunahme des Esterschwefels.

Die beschriebenen Ausnahmen deuten daraufhin, daß in einzelnen Fällen zwischen Allgemeinerkrankung und Schwefelsäuregehalt normaler und pathologischer Körperflüssigkeiten ursächliche Zusammenhänge bestehen können. Weitere Schlüsse zu ziehen, verbietet die Unvollständigkeit des Materials, da es sich um erstmalige Feststellungen handelt. Weitere Untersuchungen, die sich auch mit der chemischen Bindungsform (Adsorption?) der von uns sog. Esterschwefelsäuren befassen sollen, werden uns vielleicht nähere Aufschlüsse bringen. Es soll hier nur festgehalten werden, daß der Gehalt des Blutserums an Sulfatschwefel in der Regel 15—22 mg %, an Esterschwefel 2—7 mg % H_2SO_4 beträgt, und daß die entsprechenden Zahlen der serösen Flüssigkeiten — zwischen Exsudat und Transsudat ergibt sich kein Unterschied — für Sulfatschwefel 9,8—18 mg %, für Esterschwefel 1,8 bis 12,3 mg % betragen; ersterer ist demnach geringer, letzterer höher wie im Blut.

Vergleichen wir hiermit die an dem oben erwähnten Gelenkpunktat gewonnenen Zahlen, so ergibt sich, daß das Gelenkexsudat mehr Sulfat enthält, als in der Regel am Normalblut gefunden wird, und wesentlich mehr als in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der untersuchten pathologischen Exsudate, und daß weiterhin die Menge der Esterschwefelsäure ein Mehrfaches der Esterschwefelsäure im Blut beträgt, und daß sie auch die der meisten pathologischen Exsudate in deutlicher Weise übertrifft. Die in der oben erwähnten Arbeit[1]), in der über die Einzelheiten der Analyse des genannten Gelenkpunktates berichtet wurde, gezogene Schlußfolgerung, daß die im Gelenkexsudat gefundenen Schwefelsäureverbindungen nur zum Teil dem allgemeinen Kreislauf entstammen könnten, zum Teil aber aus den Gelenkwandungen herrühren müßten, hat danach ihre Berechtigung behalten. Wie schon in der erwähnten Arbeit betont worden ist, wird dieser Schluß durch unsere Kenntnis von dem chemischen Aufbau des Knorpels auch äußerst glaubwürdig gemacht.

Wenn wir danach annehmen dürfen, daß im vorliegenden Fall Schwefelsäureester und wohl auch ein wenig Sulfat in löslicher Form aus dem Knorpelgewebe entbunden worden ist, so harmoniert diese Feststellung in erwünschter Weise mit dem Ergebnis der vorhin erwähnten Tierversuche, die, wie gesagt, unter dem Einfluß einer Schwefelinjektion eine Abnahme des Chondroitinschwefelsäuregehaltes und der Quellbarkeit des Knorpels ergeben haben.

---

[1]) *Wolfgang Heubner* und *Robert Meyer-Bisch*, l. cit.

Diese Befunde sind geeignet, eine Brücke herzustellen zwischen klinischer Heilwirkung und leicht faßbaren chemischen und kolloidchemischen Vorgängen, indem sie durch den Nachweis eines stofflichen Umsatzes in den Gelenken eine konkrete Vorstellung geben von der therapeutischen Wirkung einer Schwefelinjektion. Sie zeigen aber auch die Möglichkeit, daß durch eine übermäßig starke Schwefelwirkung ein vorher gesundes Gelenk geschädigt werden kann. Vielleicht kann hier auch, außer dem obenstehend ausführlich beschriebenen Gelenkpunktat, das Schicksal des Patienten als Beispiel herangezogen werden, der nach Einatmung von SO_2-Dämpfen eine Versteifung eines vorher gesunden Schultergelenkes bekam.

Bei demselben Patienten entwickelte sich aber außerdem unter dem Einfluß der inhalierten SO_2-Dämpfe eine hämorrhagische Pleuritis; zwei weitere Patienten bekamen, wie eingangs schon kurz erwähnt, im Gefolge einer aus therapeutischen Gründen gegebenen Schwefelinjektion eine vorübergehende trockene Pleuritis. Diese Beobachtungen (auf die hiernach möglich erscheinenden Analogien zwischen S-Wirkung und SO_2-Wirkung soll nicht näher eingegangen werden) veranlaßten uns, zu untersuchen, ob eine Schwefelinjektion imstande ist, die chemische Zusammensetzung, vor allem den Sulfat- und Esterschwefelgehalt eines serösen Pleuraexsudates beliebiger Ätiologie zu verändern.

Wir untersuchten deshalb bei einer Reihe von Kranken, die an Pleuritis exsudativa litten, den Gehalt des Blutes und des Exsudates an Gesamt-N-, an Sulfat- und an Esterschwefelsäure vor und nach einer Schwefelinjektion. In allen Fällen beobachteten wir, mit Ausnahme von Fall 18, der durch eine organische Herzmuskelerkrankung kompliziert war, nach der Injektion eine auffallend schnelle Resorption des Exsudates. Jedoch sind die bisher untersuchten Fälle zu wenig zahlreich, als daß sie jetzt schon bindende Schlüsse ermöglichten. Es soll deshalb im folgenden lediglich über das Resultat der chemischen Untersuchung berichtet werden.

Wir gingen hierbei in der Weise vor, daß wir das durch Aderlaß gewonnene Blutserum in der oben beschriebenen Weise untersuchten. Etwa 8 Tage später erfolgte die erste Punktion des Exsudates. Direkt anschließend wurden 10 ccm einer 1 proz. Schwefellösung parenteral verabreicht. 24 Stunden nach der Injektion wurden — nunmehr gleichzeitig — durch erneute Punktion Blut und Exsudat zur vergleichenden Untersuchung gewonnen. (Siehe Tab. XI folgende Seite.)

Aus der Tabelle geht hervor, daß sich unter dem Einfluß der Schwefelinjektion deutliche Veränderungen im N- und Schwefelsäuregehalt von Blut und Exsudat entwickeln. Am auffallendsten ist die Abnahme der Sulfatschwefelsäure im Blutserum. Sie ist so stark, daß ausnahmslos nach der Injektion der Gehalt an Sulfat im Punktat höher ist als im



Blute. Dementsprechend nimmt die Punktionsflüssigkeit in der Regel an Sulfatschwefelsäure zu oder sie behält wenigstens, wie gesagt, einen höheren Gehalt als das Blutserum; gleichzeitig vermindert sich aber ihr Gehalt an Esterschwefelsäure.

Tabelle XI.

	Blut						Punktat					
	N		Sulfat S		Ester S		N		Sulfat S		Ester S	
	vorher	*nachher*	vorher	*nachher*	vorher	*nachher*	vorher	*nachher*	vorher	*nachher*	vorher	*nachher*
Fall 13[1]). Pleuritis exs.	1210	—	15,3	**13,6**	7,1	**1,9**	862	**899**	15,6	**13,9**	10,6	**5,4**
Fall 14. Pleuritis exs.	—	**1241**	—	**17,2**	—	**1,1**	5,19[2])	**5,31**	16,2	**18,9**	10,0	5,2
Fall 15. Pleuritis exs. 1. Injektion . .							890	**8849**	14,9	**13,9**	3,4	**1,7**
Fall 15. Pleuritis exs. 2. Injektion . .	1641	**1196**	21,1	**13,2**	5,1	**5,5**	901	**882**	13,3	**16,4**	10,6	**7,2**
Punkt. 8 Tage n. d. 2. Inj. kurz v. d. Resorption										**22,7**		3,6
Fall 18. Pleuritis exs.	1123	**1039**	14,9	**11,0**	3,7	4,8	511	**472**	14,1	**14,0**	3,1	**0,8**

Das hervorstechendste Merkmal der beschriebenen Veränderungen ist die Feststellung, daß nach einer Schwefelinjektion das Verhältnis des Sulfatschwefelsäurespiegels zwischen Blut und Exsudat umgekehrt wird. Weitergehende Schlüsse aus dieser Tatsache zu ziehen, insbesondere darin Anzeichen einer beginnenden Resorption zu sehen, verbietet die geringe Zahl der untersuchten Fälle. Ich muß mich daher begnügen, sie als Material für weitere Untersuchungen zu registrieren. Ob Beziehungen zu der von *Robin* und *Bournigault*[3]) und im Institut von *Wiechowsky* gemachten Beobachtung bestehen, daß tierische Organe bei der antiseptischen Autolyse „nicht unerhebliche Mengen"[4]) Sulfat entstehen lassen, müssen weitere Versuche zeigen.

In dem Bestreben, die bisherigen Untersuchungen auf Sulfat- und Esterschwefelsäure nach Möglichkeit zu ergänzen, analysierten wir in der gleichen Weise den Liquor cerebrospinalis von Gesunden und Kranken. Soweit es die äußeren Umstände ermöglichten, waren wir aus naheliegenden Gründen bestrebt, auch über den gleichzeitigen Gehalt des Blutes an den genannten Verbindungen Kenntnis zu erhalten.

---

[1]) Die angeführten Patienten sind identisch mit den in Tabelle X mit der gleichen Nummer bezeichneten Fällen.

[2]) Eiweißgehalt refraktometrisch berechnet.

[3]) Compt. rend. des séances de la société de biol. **71**, 187. 1919, zit. nach *Stransky* l. cit.

[4]) *Stransky* l. cit.

Das Ergebnis war folgendes:

Tabelle XII.

	Blut			Liquor					
	N.	Sulfat H_2SO_4	Ester H_2SO_4	N.	Sulfat H_2SO_4	Ester H_2SO_4	Zellen	Nonne	WaR.
1. Normalfall .	1163	15,0	2,4	42,1	33,8	2,4	—	—	—
2. Normalfall .	1168	12	1,5	—	56,1	14,0	—	—	—
3. Unklare Beschw. ohne obj. Bef. . .	8,73 Refr.	26,1	26,5	—	25,2	2,8	—	—	—
4. Normalfall .	1204	—	5,6	—	19,6	8,4	—	—	—
6. Mening. supp. Sepsis . . .	1067	13,5	1,1	—	16,6	7,9	+++	+++	—
Mening. supp. Sepsis 2. Pkt.				50,6	15,6	—	+++	+++	—
21. Lähmung des r. Quadriceps				109,6	53,5	13,4	—	++	—
22. Progressive Muskelatrophie					29,8	2,4	—	—	—
23. Verdacht auf Hirntumor .					51,0	28,4	—	—	—
25. Mening. Typh. supp.. . . .					55,5	41,2	+++	+++	—
26. Tbk. Meningitis				76	8,2	5,0	+++	+++	—
28. Multiple Carcinomatosis .	1076 Refr.	22,3	34,3	11,2	39,5	11,4	—	—	—
29. Extradurale Tbk.	1034	16,3	3,1	—	98,8	88,0	—	+++	—

Vorstehende Zahlen ergeben die zunächst überraschende Tatsache, daß auch der normale Liquor in der Regel weitaus mehr Sulfatschwefel enthält als das Blut, während die Esterschwefelsäure nur bei krankhaften Veränderungen des Liquor vermehrt zu sein scheint. Bei einem Fall von extraduraler Tuberkulose mit Querschnittssymptomen ergibt die Summe von Sulfat- und Esterschwefelsäure den ungewöhnlich hohen Wert von 0,187% g H_2SO_4, bei einem entsprechenden Serumgehalt von 0,019% g H_2SO_4.

Die geschilderte Eigentümlichkeit wird unserem Verständnis näher gebracht, wenn wir berücksichtigen, daß *W. Koch*[1]) bei Untersuchungen der Gehirnsubstanz eine besonders in der weißen Substanz des Gehirns

[1]) *W. Koch*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **53**, 496. 1907 u. **70**, 94. 1910.

vorhandene, esterartig gebundene, durch Hydrolyse abspaltbare Schwefelsäure nachweisen konnte. Er fand bei Dementia praecox eine Verarmung der Gehirnsubstanz an Neutralschwefel und eine Anreicherung an anorganischem Schwefel.

Ob ein Ausbau der geschilderten erstmaligen Feststellungen für die Pathologie und Diagnose der Nervenerkrankungen eine Bedeutung erlangen wird, müssen weitere Untersuchungen lehren.

Immerhin geht aus den bisherigen Mitteilungen hervor, daß es von großer Bedeutung ist, unsere bisher fast vollkommen fehlenden Kenntnisse über den Schwefelsäuregehalt der Körperflüssigkeiten zu erweitern. Die Annahme *Stranskys*, daß die geringen in den Organen auffindbaren Mengen präformierten Sulfats nur die Bedeutung einer der vollständigen Ausscheidung unterliegenden Stoffwechselschlacke haben und kein für die Organfunktion physiologisch notwendiger Bestandteil seien, kann nach den vorliegenden Ausführungen wohl mit Recht bezweifelt werden. Es ist im Gegenteil zu hoffen, daß eine Fortsetzung der Untersuchungen uns nicht nur über die Wirkung des parenteral gegebenen Schwefels, sondern auch über einen Teil der chemischen Grundlagen der sog. Proteinkörperwirkung (im erweiterten Sinne) und damit letzten Endes über den intermediären Schwefel- und Eiweißstoffwechsel überhaupt wichtige Aufschlüsse geben wird.



(Aus der II. Medizinischen Klinik der Charité Berlin [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *F. Kraus*].)

Untersuchungen über den Stoffwechsel bei der Fettsucht[1]).

Von

Walter Arnoldi.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 31. Dezember 1921.)

Inhalt.

V. Noorden schreibt in seiner Abhandlung über den Diabetes, daß das eingehende Studium dieser Erkrankung einen guten Überblick über die gesamten Vorgänge des Stoffwechsels verschaffe. Das Gleiche gilt für die Fettsucht und für jede andere Krankheit, bei der

[1]) Abgeschlossen im Oktober 1921.



man eine Abweichung im Stoffumsatz aufzudecken hat. Erst dann gelingt es, in das Problem einer solchen Störung tiefer einzudringen, wenn man sich nicht nur mit dem abweichenden Verhalten einzelner Glieder, sondern auch mit den Zusammenhängen der verschiedenen Teile des Stoffumsatzes näher befaßt.

Über die Fettsucht liegen eine Reihe ausgedehnter und sorgfältiger Untersuchungen vor, auf die später noch genauer eingegangen werden soll. Meine eigene Auffassung nähert sich der Ansicht der Autoren[1]), die von einer rein energetischen Betrachtungsweise eine volle Aufklärung nicht erwarten. Es ergibt sich daraus die Notwendigkeit, andere Wege zu suchen, um in der Frage weiterzukommen. Diese Aufgabe wurde mir dadurch erleichtert, daß ich in den letzten 3 Jahren Gelegenheit hatte, in ausgedehntem Maße Stoffwechseluntersuchungen nach bestimmten Richtlinien vorzunehmen, wie sie auch hier zur Anwendung gelangen. Diese Richtlinien und vor allem die Art, wie die gewonnenen Untersuchungsergebnisse gedeutet und für die besonderen Verhältnisse der Fettsucht benutzt werden, müssen notwendigerweise in einer Einleitung kurz besprochen werden. Der Einleitung folgt dann erst die Mitteilung des Beobachtungsmaterials mit den darin enthaltenen, klinisch-experimentellen Daten und endlich die zusammenfassende Besprechung als Hauptteil.

Einleitung.

Die mit der Nahrung dem Körper zugeführten Stoffe lassen sich nach ihrer Hauptaufgabe in verschiedene Gruppen einteilen. Es sind einmal solche, die das Ersatzmaterial für die verbrauchten und zugrunde gegangenen Körperbestandteile liefern. Bei ihnen tritt die energetische Wirkung als Hauptaufgabe gegenüber der des Ersatzes zurück. Weiter sind es solche, die bei ihrem Umsatz als Kraftquellen die Energie aufbringen, die für die Leistungen des Körpers benötigt wird. Zu den ersteren rechnet man vor allem die hochmolekularen Eiweißstoffe, zu den letzteren Kohlenhydrate (Kh) und Fette. Wasser und Salze endlich haben die Aufgabe, den Transport sowie physikalisch-chemische (kolloid-chemische) Zustandsänderungen u. a. m. zu vollziehen. Als vierte Gruppe schließen sich diesen dann noch die Vitamine an, als fünfte endlich die der Inkrete.

Jede Störung im Verhalten einer dieser Stoffe zieht Störungen des Verhaltens der anderen Stoffe nach sich. Wir werden hier in erster Linie auf die Kraftstoffe einzugehen haben. Es besteht da gleich eine sehr wichtige Beziehung. Während nämlich unter günstigen Bedingungen nur die Kh und Fette als Kraftspender wirken, werden sehr

[1]) z. B. *von Bergmann*, *Hausleiter* u. a.



leicht auch die Eiweißkörper zur Energiebildung herangezogen, sobald sich ein Mangel im Umsatz der ersteren bemerkbar macht. Zum Leben ist eine ständige Energiebildung notwendig. Dieser Bedarf löst sowohl die Stoffwechselvorgänge der Norm wie die bei krankhafter Abweichung aus.

Wir gehen nun auf die einzelnen Faktoren des Kraftstoffwechsels näher ein.

Der Kh-Umsatz. Zur Beurteilung des Kh-Umsatzes beim Menschen dienen Blutzuckerbestimmungen, Gaswechseluntersuchungen sowie die Berechnung der Kh-Zufuhr, solange nicht Verluste durch Zuckerausscheidungen mit dem Urin entstehen.

Der Blutzuckerspiegel. Alle Erörterungen beziehen sich auf den Zuckergehalt des Capillarblutes, der mit Hilfe der *Bang*schen Methode bestimmt wurde. Die erste Frage, die wir uns zu stellen haben, lautet: Ist der Blutzuckergehalt zu einer bestimmten Zeit, etwa morgens nüchtern, 12—14 Stunden nach der Nahrungsaufnahme konstant? Bei gleicher Kost sind nach meinen eigenen Erfahrungen die Schwankungen der Werte geringe und es wird ein gewisser, individueller Wert innegehalten. Dagegen sind schon recht geringfügige Einflüsse, die sogar mehrere Tage vorausgegangen sein können, imstande, den morgendlichen Nüchternwert des Blutzuckers wesentlich zu ändern. Diese Änderungen, deren Kurve hier als Blutzuckerreaktion bezeichnet wird, verlaufen bei Stoffwechselgesunden nach Eintritt, Dauer und Richtung durchaus typisch. Einige Beispiele aus einer früheren Arbeit sollen die Vorgänge beleuchten.

Aus den beigefügten Kurven, in welchen jeder einzelne Punkt den Blutzuckerwert des betr. Tages widergibt, geht hervor, daß z. B. 0,5 ccm Suprarenin subcutan oder 100 g Traubenzucker per os in den nächsten Tagen eine ausgeprägte Änderung der Blutzuckerwerte morgens nüchtern hervorruft. Es ist, wie ich an anderer Stelle bereits ausführte, bemerkenswert, daß Suprarenin und mitunter auch Traubenzucker einen hohen Anfangsspiegel des Blutzuckers in den nächsten Tagen zum Absinken bringen kann, einen niedrigen dagegen steigen läßt. Ferner sind für den Ausfall der Reaktion die Stoffwechselverhältnisse der vorausgegangenen Tage von Bedeutung. So ist die Blutzuckersteigerung nach Suprarenin eine andere, wenn in den vorhergehenden Tagen bereits Suprarenin injiziert wurde. Aber auch die Ernährung in der Zeit vor der Prüfung ist wie auch sonst bei Stoffwechselversuchen von Einfluß (vgl. *E. Voit-Korkunoff*, *M. Rubner*, *Falta-Gigon* u. a.). Bekannt sind die Versuche von *I. Bang*, der bei Kaninchen im Hungerzustande den Blutzucker nach Kh-Zufuhr in den nächsten Stunden viel energischer ansteigen sah, als beim normal ernährten Tiere und außerdem bei einer zweiten Zuckerzufuhr eine geringere Blutzuckererhöhung fand als bei der ersten. Einen dazu



analogen Befund, allerdings unter Berücksichtigung der täglichen Schwankungen, konnte ich auch beim Menschen erheben. In Fall 4

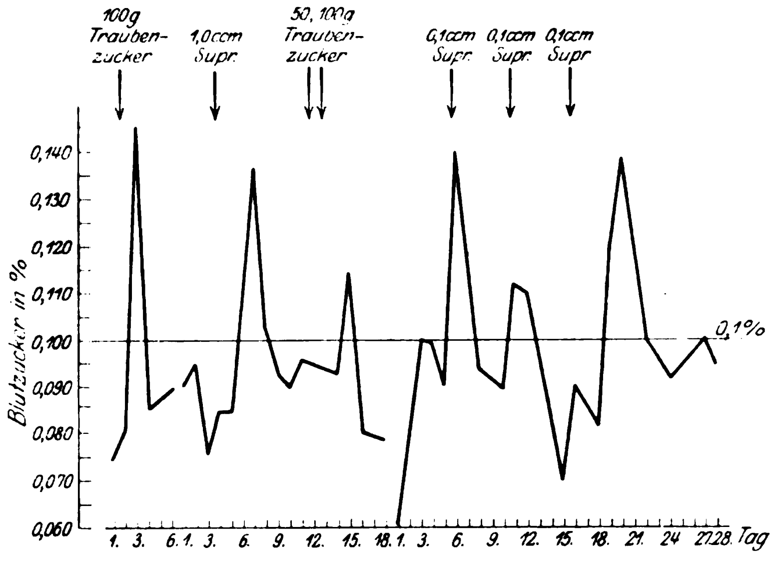


Abb. 1. Reaktionen des Blutzuckers in den nächsten Tagen morgens nüchtern auf Traubenzuckerzufuhr pr. os und Suprarenininjektionen bei *niedrigem* Ausgangswert des Blutzuckers. Kurve 1—3.

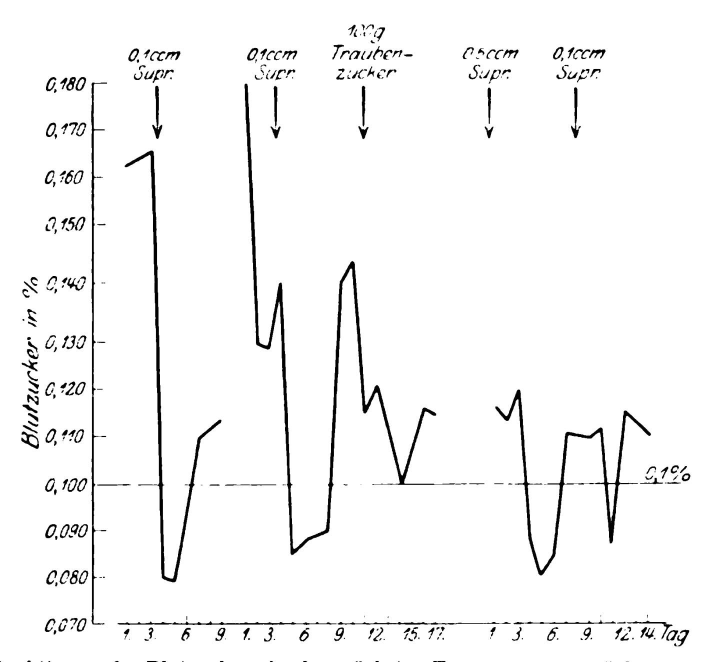


Abb. 2. Reaktionen des Blutzuckers in den nächsten Tagen morgens nüchtern auf Traubenzuckerzufuhr pr. os und Suprarenininjektionen bei *erhöhtem* Ausgangswert des Blutzuckers. Kurve 4—6.

der später zu besprechenden Krankengeschichten war die Nahrungszufuhr längere Zeit sehr gering. Die Blutzuckerreaktion tritt schneller



ein, ist steiler und höher als bei den andern Fällen von Fettsucht, z. B. Fall 7, welcher ausreichende Kost erhielt.

Die Tatsache, daß eine Änderung des Ernährungszustandes und der Stoffwechsellage zu einer Änderung der Reaktion auf die gleichen Einwirkungen führt, wurde auch sonst bei Stoffwechselstudien bestätigt. Als Beispiele nenne ich die Verhältnisse der Wärmeregulation bei Hunger bzw. bei guter Ernährung, vgl. M. *Rubner*. Ferner die Einwirkungen von Präparaten aus endokrinen Drüsen, die ich in Gemeinschaft mit *E. Leschke* prüfte u. a. m. So ist es denn zu verstehen, daß auch der Blutzucker durch die gleichen Maßnahmen, je nach den Umständen, verschieden beeinflußt wird. Es genügt oft schon eine geringfügige hydriatische Maßnahme, um den Blutzuckergehalt deutlich abzuändern. In der folgenden Tabelle wird über Untersuchungen berichtet, die vor, sowie 10, 30, 45, 60 und 75 Minuten nach einem kalten bzw. warmen Brustumschlag angestellt worden waren. Alle Kranken wurden morgens nüchtern untersucht.

Wirkung kalter und heißer Brustumschläge auf den Blutzucker.

Datum	Fall	Krankheit	Vorher	Nach 10°	30′	45′	60′	75′	Brustumschl. kalt	Brustumschl. heiß
17. III. 1921	1	gesund	0,110		0,102		0,095			+
15. IV. 1921		,,	0,114		0,091		0,117			+
24. IV. 1921		,,	0,097			0,089		0,107	+	
17. III. 1921	2	Tbc.	0,150		0,093		0,156		+	
17. III. 1921	3	,,	0,146		0,125		0,100			+
24. III. 1921		,,	0,089			0,128		0,093		+
15. IV. 1921	4	,,	0,08		0,073		0,084			+
15. IV. 1921	5	,,	0,08		0,076		0,083			+
24. III. 1921	6	,,	0,110			0,081	0,120			+
24. III. 1921	7	,,	0,083			0,091	0,170			+
24. III. 1921	8	,,	0,087			0,086	0,075			+
24. III. 1921	9	,,	0,100			0,08	0,071			+
28. IV. 1921	10	Polyarthr.	0,126	0,130	0,116	0,121				+
30. IV. 1921		rheum.	0,112	0,108	0,104	0,102			+	
30. IV. 1921	11	Tbc.	0,097	0,087	0,121	0,093			+	
30. IV. 1921	12	,,	0,097	0,09	0,097	0,098			+	
30. IV. 1921	13	,,	0,104	0,075	0,092	0,105			+	
7. V. 1921	14	,,	0,091	0,084	0,076	0,065				+
7. V. 1921	15	,,	0,109	0,105	0,084	0,07				+
7. V. 1921	16	,,	0,098	0,075	0,069	0,062				+
7. V. 1921	17	,,	0,094	0,09	0,082	0,087				+
17. III. 1921	18	Adipositas	0,105			0,179				+
12. IV. 1921		,,	0,108		0,132	0,104				+
10. IV. 1921		,,	0,072	0,077	0,083	0,09				+
9. V. 1921		,,	0,090	0,098	0,111	0,089			+	
27. V. 1921	19	Tbc.	0,078	0,051	0,047	0,072			+	
27. V. 1921	20	,,	0,076	0,057	0,06	0,075			+	

Die Einwirkungen der Brustumschläge auf den Körper sind durchaus wechselnde[1]).

Wie ist es möglich, daß der Blutzuckergehalt durch die gleichen Einwirkungen je nachdem in entgegengesetzter Richtung verändert werden kann und daß diese Folgeerscheinungen sich mitunter erst im Laufe der nächsten Tage auswirken? Man könnte zunächst daran denken, daß durch das Suprarenin z. B. Zucker mobilisiert und in vermehrter Menge in die Blutbahn geworfen wird. Es ist jedoch sehr unwahrscheinlich, daß kleine Mengen, wie 0,5 ccm oder gar 0,1 ccm der Stammlösung dazu führen, daß nach 24 Stunden oder sogar mehreren Tagen der Blutzucker noch erhöht wird, wenn dabei der Abtransport des Zuckers aus dem Blute in die Gewebe unverändert sein soll. Dagegen sprechen auch die Ergebnisse des Experiments. *v. Brazol*, *I. Bang* und eine große Reihe anderer Untersucher[2]) fanden nämlich selbst nach intravenöser Zuckerzufuhr den Blutzucker nur für kurze Zeit erhöht. Mitunter trat sogar im Anschluß daran eine Hyoglykämie auf. Ganz unmöglich wird aber dieser Erklärungsversuch bei der Deutung des Kurvenabfalls, wenn nämlich bei *erhöhtem* Blutzuckerspiegel in gleicher Weise Suprarenin einverleibt wird und der Blutzucker absinkt. Es liegt daher viel näher, an einen Einfluß auf die Zuckeraufnahme durch die Gewebe zu denken. Dabei könnte das Gewebe für Zucker schwerer durchgängig oder das Zuckermolekül selbst (*Schmiedeberg*) verändert sein. In neuerer Zeit hat *Embden* darauf hingewiesen, daß die Durchlässigkeit der Muskelfasern für den Blutzucker Abweichungen erfahren kann. Ich möchte es für wahrscheinlich halten, daß die Erhöhung des Blutzuckers durch eine Erschwerung der Aufnahme des Zuckers in die Gewebe veranlaßt wird[3]). Nun betrafen die Beobachtungen, von denen oben die Rede war, nicht ganz kurze Zeiträume von wenigen Stunden, sondern es handelt sich um Reaktionen, die über mehrere

---

[1]) Sehr deutlich findet man beim Supr. je nach den Umständen entgegengesetzte Folgen eintreten: Die Verengerung oder Erweiterung der Blutgefäße, die Erhöhung oder Erniedrigung des Blutdrucks (*Falta*, *Dresel*), die Steigerung oder Senkung des RQ und der Gaswechselwerte (*Arnoldi* und *Leschke*), die Besserung oder Vermehrung der Zuckerausscheidung (nach Beobachtungen von *Arnoldi* z. T. in Gemeinschaft mit *Leschke*), die Erhöhung oder Erniedrigung des Blutzuckers usw. Dabei ist maßgeblich die Höhe der Dosis, die Reaktionsbereitschaft je nach der Stoffwechsellage, der Ernährungszustand u. a. m. Auf der gleichen Linie liegt das verschiedene Verhalten der Vago- und Sympathicotoniker. Dabei sind auch rein physikalische Verhältnisse wichtig, wie etwa die Weite oder Enge der Präkapillaren und Kapillaren. Je nachdem wird der Übergang des Blutes vom arteriellen zum venösen Anteil des Kreislaufs gefördert oder erschwert und werden auch offenbar dadurch verschiedene Bedingungen für den Gasaustausch geschaffen.

[2]) Vgl. auch *Tannhauser-Pfitzer*.

[3]) Die Grenzflächen der Zellen könnten z. B. durch eine Änderung der gegenseitigen Verhältnisse der Salze beeinflußt werden (Kzu, Na und Ca usw.).



Tage — bis zu 7 Tagen nach einmaliger Einwirkung — verlaufen. Es ist nicht glaubhaft, daß z. B. eine kleine Menge Suprarenin für mehrere Tage lang die Mobilisierung des Zuckers anregt. Da es aber auch zum Zuckerabfall kommen kann, ist diese Deutung völlig unhaltbar. Aus allen diesen Gründen nehme ich an, daß die Veränderung der Zuckeraufnahme durch die Gewebe bzw. eine Abweichung des Zuckertransportes für die Entstehung des Hyperglykämie wesentlich ist[1]).

Die Stapelung der Kh, wie auch ihre Bewegung bzw. ihr Weitertransport im Organismus geht stets einher mit einer Wasserretention resp. Wasserbewegung. Ich erinnere hier an die Kh-Mast. Dabei kommt es oft sprunghaft zu starken Gewichtserhöhungen bei geringer Umwandlung von Kh in Fett, während bei reichlicher Umwandlung der Kh in Fett der Gewichtsanstieg langsam verläuft. Gute Beispiele dafür finden sich in den Untersuchungen von *Leschke* und mir. Durch die Arbeit wird die Flüssigkeitsbewegung angeregt und der Blutzucker geändert (*Bürger*, *Grote* u. a.) Nach der Nahrungsaufnahme ändern sich ebenfalls Zucker- und Wassergehalt des Blutes (bezüglich des Wassergehalts vgl. meine Arbeit über die Einwirkung kleiner Mengen von Nahrungsmitteln auf die Zusammensetzung des Blutes). Auch sonst sieht man recht oft mit dem Blutzuckergehalt gleichzeitig den Wassergehalt sich ändern, im Sinne eines Flüssigkeits-Ein- oder Abstroms in die Gewebe. Es finden sich dafür Beispiele in den späteren Tabellen.

Ich ging auf die Blutzuckerfrage näher ein, um später bei der Besprechung der Beziehungen zwischen Fettsucht und Diabetes darauf zurückkommen zu können. Die wesentlichsten Punkte fasse ich in den folgenden Sätzen zusammen:

A. *Der Blutzuckerspiegel morgens nüchtern.*

1. Es wird angenommen, daß bei der vorübergehenden, wie auch bei der dauernden Hyperglykämie der Abtransport bzw. die Aufnahme des Zuckers aus dem Blute in die Gewebe gehemmt ist.

2. Hypoglykämie kann durch gebesserten Abfluß des Zuckers (mitunter im Anschluß an intravenöse Zuckerzufuhr!) hervorgerufen werden, ferner durch Verminderung des Kh-Bestandes[2]).

3. Aus der Höhe des Blutzuckerspiegels läßt sich kein Schluß auf die Größe der Zuckerverbrennung ziehen[3]). Der Wert entspricht nur einer Resultante zwischen Zu- und Abfluß.

[1]) Bei Diabetes erklärte ebenfalls eine Behinderung der Zuckeraufnahme durch die Gewebe und dadurch erzeugte Verminderung der Kh-Verbrennung einen Teil der Erscheinungen.

[2]) Nach Ausschaltung der Leber findet man ebenfalls Hypoglykämie und gleichzeitig erhöhte Kh-Verbrennung. Vgl. dazu: *Bock-Hoffmann*, *Seegen*, *Minkowski*, *Falta-Priestley*, *Maclod-Pearce*, *Patterson-Starling*, *Kraus-Seiner*, *Porges*, *Scaffidi*, *Rolly*, *Verzar* u. a.

[3]) Vgl. *Freund-Marchand*.



4. Die Bewegung des Blutzuckers ist mit einer solchen seines Lösungsmittels, des Wassers, verbunden.

B. *Die Reaktion im Blutzuckergehalt nach Traubenzucker oder Suprarenin.*

1. Beim Stoffwechselgesunden, im normalen Ernährungszustand, veranlaßt Zufuhr von Traubenzucker oder Injektion von Suprarenin in den nächsten *Tagen* einen steilen Anstieg der morgendlichen Nüchternwerte des Blutzuckers dem ein ebenso steiler Abfall folgt. Dieser Anstieg ist bei Hunger oder Unterernährung viel steiler und höher als im normalen Ernährungszustand.

2. Diese Blutzuckerreaktion kann bei Hyperglykämie in entgegengesetzter Richtung verlaufen wie bei normalem Blutzuckergehalt.

3. Für die Art, den Eintritt, die Höhe und die Dauer, sowie die Richtung der Blutzuckerreaktion ist es maßgeblich, in welches Verhältnis Zuckerzufluß ins Blut und Abfluß in die Gewebe treten.

Die Respirationsanalyse.

Es werden nur die Punkte besprochen, die für die späteren Untersuchungen bei Fettsucht wichtig sind. Nach den vielfach beschriebenen Prinzipien ist es leicht möglich, aus den Werten der Gasanalyse Rückschlüsse auf den Kh-Umsatz zu ziehen. Schwierig ist es jedoch, fettsüchtige Personen hinsichtlich ihres Gaswechsels mit normalen zu vergleichen. Der Wert des RQ ist natürlich immer vergleichbar, nicht dagegen die Menge des aufgenommenen O_2, der abgeschiedenen CO_2 und der gebildeten Kalorien. Besser als die Beziehungen auf das Körpergewicht als Einheit, die Oberfläche, den *Rohrer*schen Index oder dgl. ist die auf die Körperlänge. Stets aber haften den Vergleichen Mängel an. Ich umging diese Klippe dadurch, daß ich die gesamte Menge an CO_2 und O_2 — neben dem RQ — morgens nüchtern bestimmte, auf eine Kurve auftrug und die Art der Reaktionen z. B. auf Suprarenin und Traubenzucker bei Fettsüchtigen und Normalen verglich. Dieser Vergleich kann natürlich nicht im energetischen Sinne benutzt werden. Für die stoffliche Betrachtung sind dagegen solche Kurven geeignet, einen guten Einblick in die Stoffwechselvorgänge des Gesunden und Kranken zu verschaffen.

Ich arbeitete mit dem *Zuntz-Geppert*schen Apparat, dessen Vorzüge und Nachteile als bekannt vorausgesetzt werden[1]). Auf die Gaswechselwerte haben die bereits erwähnten Einwirkungen und ebenso die

[1]) In neuerer Zeit wird in übertriebener Weise auf die Fehler der CO_2-Bestimmung hingewiesen. Die Kranken wurden morgens zum Respirationsapparat gefahren, sie hatten sich nach dem Erwachen völlig ruhig verhalten und blieben noch einige Zeit im Untersuchungszimmer liegen. Es wurde dann erst Analysenluft entnommen, wenn die Atmung ohne Anstrengung, ruhig in den Apparat erfolgte. Unter solchen Bedingungen sind die CO_2-Werte durchaus brauchbar und ebenso der RQ.



Nahrung der vorausgehenden Tage einen ähnlich starken und typischen Einfluß wie auf den Blutzucker. Vgl., abgesehen von den früheren Literaturangaben, *Benedikt-Higgins*, *Bernstein-Falta* u. a. Auf die Nachwirkungen einmaliger Einwirkungen auf den Gaswechsel habe ich an anderer Stelle bereits hingewiesen. Die an den Untersuchungstagen aufgenommene, *gewohnte* Nahrung beeinträchtigt die Reaktionen nicht. Die Änderungen der Gaswechselwerte hängen offenbar in erster Linie davon ab, ob viel oder wenig Brennmaterial und besonders auch Kh an die Stätten der Verbrennung gelangt. Auch hier ist also die Transportfrage von großer Bedeutung.

Nur ein kleiner Teil der aufgenommenen Nahrung gelangt sofort in den Umsatz, der größere Rest dagegen zunächst in Depots. Natürlich spielt auch die Fülle oder Leere der Speicher indirekt eine wichtige Rolle (*Elias*, *Bernstein* und *Falta* u. a.). Für die Umsatzerhöhung kann per os oder intravenös zugeführtes Material, ferner auch solches aus den Depots des Körpers in Betracht kommen.

Der RQ.

Bei den Schwankungen zwischen 0,707 und 1,000 ist die Fettverbrennung bzw. die der Kh höher, wenngleich die Respirationsanalysen nur die Resultante des Gasaustausches aller Körperorgane zur Kenntnis bringen. Der Umsatz in den einzelnen Organen ist ganz verschieden.

Ein RQ über 1,000 deutet auf Fettbildung aus Kh. In einer großen Reihe von Tierversuchen sind in der Literatur zahlreiche Angaben zu finden, daß der RQ zur Zeit der Mast bei Fettanhäufung den Wert von 1,000 erheblich überschreiten kann. Diese Zahlen beruhen nicht auf Analysenfehler, da sie von geübten Untersuchern, mit den verschiedensten Apparaten übereinstimmend gefunden wurden. *Bleibtreu* sah bei der Mast der Gänse einen RQ bis zu 1,38, *Pembrey* beim Murmeltier zur Zeit der Fettanhäufung bis zu 1,39, *Athanasiu* bei Fröschen in den Wintermonaten mehrfach bis zu 1,50. *Mimachi-Weinland* im 24 Stundenversuch bei Igeln, nach reichlicher Fettfütterung allerdings ähnliche Werte, *Grafe* bei Hunden, die reichlich Kh ohne Eiweiß erhielten, 1,258[1]). Bei der Schweinemast endlich stellten *Meisl* und *Strohmer* sehr hohe RQ-Werte fest.

Es ist auffallend, daß beim Menschen über solch hohe Werte bisher nicht berichtet wurde. Als ich sie bei meinen Untersuchungen antraf, befürchtete ich anfänglich einen Untersuchungsfehler, dagegen sprach,

[1]) Nicht hierher gehörig sind hohe RQ-Werte, wie sie bei forcierter Atmung gesehen werden: *Finkler-Ortmann*, *Chauveau*, der sich in der Deutung irrte, *Speck*, *Bornstein-v. Gartzen*, *Liljestrand*, *S. Weiß*. Im Anschluß an die forcierte Atmung kann der RQ dann bis auf 0,47 sinken. Einem Untersucher, der jahrelang die *Luntz*sche Methode übt, werden derartige und ähnliche Fehlermöglichkeiten nicht entgehen können.



daß ich zu dieser Zeit bei anderen Personen die üblichen Werte fand. Schon früher sah ich selbst bei schwerem Diabetes in langen Untersuchungsreihen, vorübergehend einmal einen sehr hohen RQ-Wert. In diesen Fällen kam es nur an einzelnen Tagen zu einer Fettbildung. Ganz anders verhält es sich bei einzelnen der später zu besprechenden Kranken. Der RQ ist nahezu dauernd außerordentlich hoch und erreicht die im Tierversuch festgestellten Werte. Die Prüfung des Apparats — Luftanalysen — deckte keinen Fehler auf. Endlich ließ sich noch eine Bestimmung durch einen Untersucher ausführen, der in der Handhabung des Apparates eine jahrelange Übung besitzt. Der RQ wurde ebenso hoch gefunden wie in meinen Bestimmungen.

Bei langfristigen Untersuchungen gelingt die Unterscheidung, ob ein niedriger RQ (der Ausdruck einer erhöhten Fettverbrennung) durch eine höhere Beteiligung der Fette oder durch einen verminderten Kh-Umsatz hervorgerufen wird[1]). Dabei ist vorauszusetzen, daß nicht besondere intermediäre Stoffwechselvorgänge die Analysen entscheidend beeinflussen.

Es wurde bereits hervorgehoben, daß der Aufnahme der Kh nicht unmittelbar der Umsatz folgt. Das Gleiche gilt auch für das Fett. Es wird sich später sogar zeigen, daß u. U. Fettzufuhr indirekt zunächst eine Steigerung der Kh-Verbrennung veranlassen kann. Immer wieder ist es offenbar entscheidend, welches Brennmaterial und wieviel an die Stätten des Umsatzes gebracht wird.

Ich fasse wieder zur besseren Übersicht, die Gesichtspunkte zusammen, die für die Beurteilung der späteren Untersuchungen wesentlich sind:

1. *Bei hohen Gaswechselwerten und hohem RQ wird viel Kh und Fett verbrannt*; bei Anregungen der Verbrennungsprozesse, insbesondere der Verbrennung von Kh.

2. *Übersteigt der RQ den Wert von* 1, *wird Fett aus Kh aufgebaut. Trifft man diesen Befund morgens nüchtern, so deutet er auf eine Nachwirkung der vorausgegangenen Kost. Die Umsetzung der Kh in Fett vollzieht sich offenbar langsam, dagegen ihre Verbrennung rasch.*

3. *Hohe Gaswechselwerte bei niedrigem RQ finden sich bei starker Fettverbrennung.*

4. *Niedriger Gaswechsel und niedriger RQ* (*bei winterschlafenden Tieren vielfach beobachtet*) *deutet auf eine Vita minima. Fett und Kh-Verbrennung sind äußerst gering*[2]).

5. *Niedrigen Gaswechsel und hohen RQ trifft man mitunter in den ersten Tagen nach einer Vermehrung des Kh-Gehaltes der Kost* (*gleichzeitig oft Wasserretention*). *Die Kh-Verbrennung ist relativ hoch und der Gesamtumsatz gedämpft* (vgl. meine eigenen Arbeiten Zeitschr. f. klin. Med.).

[1]) Man muß die Gaswechselbestimmungen einer längeren Untersuchungsreihe vergleichen können.

[2]) Punkt 4 ist für die späteren Untersuchungen nicht wesentlich.



6. *Trägt man die morgens nüchtern erhobenen Gaswechselwerte auf eine Kurve auf, so sieht man schon nach einmaligen Einwirkungen verschiedener Art Abweichungen auftreten, die beim Gesunden typisch verlaufen, anders dagegen beim Kranken* (vgl. meine Mitteilungen auf d. K. f. i. M. und Zeitschr. f. klin. Med. 1921[1]).

Die Beziehungen zwischen Kh und Fettumsatz.

Die hier wiedergegebene Stellungnahme wird erst durch die späteren Untersuchungen bei Fettsucht vollauf begründet. Von den Autoren verweisen *Bernstein* und *Falta* am schärfsten auf die Bedeutung des Kh-Umsatzes hin, noch genauer ist die Bezeichnung der Verbrennung, denn auch die Fettbildung ist Umsatz, jedoch wird hierdurch kein Eiweiß gespart.

Die Hauptkraftquellen Kh und Fette leisten einen Nutzeffekt erst durch ihre Verbrennung. So ist auch der Eiweißumsatz zu Zwecken der Energielieferung nicht von der Zufuhr oder dem vorhandenen Bestand an Kh und Fett, sondern nur von der Größe der bei der Verbrennung gelieferten Energie abhängig. Ist die Verbrennung der beiden Kraftspender groß, so wird das Eiweiß in den Ersatzstoffwechsel zurückgedrängt. Das Umgekehrte trifft für eine mangelhafte Kh-Verbrennung zu, nach der sich Fett und Eiweißumsatz richtet. *Wenn die Kh vorher abgefangen und als Fette abgelagert werden*[2]*), so kann auch aus diesem Grunde ein Mangel entstehen und dadurch die Tendenz zu erhöhtem Eiweißverbrauch hervorrufen.*

Diese Beziehungen sind auch bei der Fettsucht sehr bedeutungsvoll. Man kann die Relation noch in andere Richtungen weiter ausdehnen, jedoch sind Erörterungen dieser Art für das spezielle Thema der Fettsucht nicht unumgänglich notwendig und unterbleiben deshalb. Es genügt, nochmals hervorzuheben, daß der Kh-Umsatz eine zentrale Stellung im ganzen Stoffwechsel einnimmt (*Landergreen*, *Seegen*, *Arnoldi-Kratter*, *Arnoldi-Leschke* u. a. m.).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Einleitung.

Ich habe mich bemüht, in der Einleitung nachzuweisen, daß der *Blutzuckergehalt* offenbar sehr wesentlich von der Aufnahme des Zuckers aus dem Blute in die Gewebe abhängt; daß die Flüssigkeitsbewegung

[1]) Für die hier aufgestellten Gesichtspunkte sei auch auf die Kurven S. 298 u. 299 hingewiesen.

[2]) Diese Hypothese stellte zuerst *von Bergmann* auf. Die hier niedergelegten Untersuchungen, namentlich die lange Reihe des Falles 7, bei dem die Kh-Verbrennung infolge einer endogenen Fettsucht und außerdem durch eine Lähmung der Beine nach früherer Polyomyelitis darniederliegt, sprechen für die Richtigkeit dieser Annahme.



eng mit der der Kh verknüpft ist; daß die *Gasanalysen* Schätzungen erlauben, ob viel oder wenig Kh und Fett verbrennen und zwar jeder Stoff einzeln oder beide gleichzeitig. Die Bildung des Fettes aus Kh wird besprochen, und die Tierversuche, sowie die dabei gefundenen hohen Werte für den RQ erwähnt. Ferner habe ich auch hervorgehoben, daß für den Gaswechsel ebenso wie für den Blutzucker der *Transport* der Nahrungsmittel an die Stätten des Verbrauchs von großer Bedeutung ist.

Hauptteil.

Lange Zeit war es die allgemeine Ansicht des Volkes, daß Fettleibigkeit von einer Unmäßigkeit der Nahrungs- und Getränkeaufnahme herrühre. Diese Vorstellung machte sich auch die Medizin zu eigen, indem sie den gleichen Begriff in die wissenschaftliche Form brachte: Die Fettleibigkeit entsteht durch verringerte Energiebildung im Vergleich zur Energieaufnahme. Als erster sprach sich *I. Cohnheim* in diesem Sinne aus, und ihm folgten zahlreiche Autoren bis in die jüngste Zeit. Nur wenige Forscher dachten an eine andere Entstehungsursache, z. B. *Ebstein*, und selbst ihnen schwebte dabei der Gedanke vor, daß es sich letzten Endes um eine einfache Herabsetzung der Zersetzungsprozesse handele. Eine veränderte Energiebilanz bei an sich normalem Ablauf des Stoffumsatzes mußte durch den Versuch nachzuweisen sein. Der Aufgabe unterzog sich zuerst *M. Rubner*. Er verglich die Energiebilanz bei einem mageren Knaben mit der bei einem Fettsüchtigen, ohne jedoch den erwarteten Unterschied zu finden. Spätere Untersucher sahen bei Adipösen bald einen normalen, bald einen gesteigerten, in anderen Fällen einen herabgesetzten Grundumsatz (*v. Noorden, Magnus Levy, Stüve, Thiele-Nehring, von Bergmann, E. Grafe* u. a.) Selbst bei den gleichen Personen wechselten die Verhältnisse (*von Bergmann*). Andererseits gab es auch Kranke ohne Fettsucht mit vermindertem Grundumsatz. *A. Loewy-Hirschfeld, Bornstein, Svenson, E. Grafe.* Eine einfache Verminderung des Stoffumsatzes läßt sich demnach für die Erklärung der Fettentwicklung nicht anführen. Man suchte deshalb nach anderen Gründen und glaubte sie in einer *Verlangsamnug* des Stoffumsatzes (*Bouchard*) zu finden[1]). Für eine solche Verlangsamung sprach die Beobachtung von *Waldvogel*, der nach subcutaner Injektion von 5 g β-Oxybuttersäure, in 100 ccm Wasser gelöst, bei Fettsüchtigen einen gegen die Norm verlangsamten Umsatz dieses Stoffes fand. Auch trat bei Normalen nach der Injektion Temperatursteigerung bis 38° auf, nicht jedoch bei Fettsüchtigen. Weiterhin verfolgte man die zeitlichen Verhältnisse der Umsatzsteigerung nach Nahrungsaufnahme. *Jaquet-Svenson, Staehelin, Reach* sahen die Verbrennungsvorgänge mit Verzögerung ver-

[1]) Eine Verlangsamung des Stoffumsatzes nach Nahrungsaufnahme kann letzten Endes ebenfalls zu einer Herabminderung des Gesamtumsatzes, d. h. der Energiebildung in der *Zeiteinheit* führen. Wäre bei der Fettsucht demnach die Verlangsamung des Umsatzes als pathognomonisch nachgewiesen, dann wäre die Fettsucht als Folge einer Umsatzverminderung anzusehen.

Es wird später mehrfach der Ausdruck „Latenzzeit" gebraucht. *Bernstein* und *Falta* haben neben anderen darauf hingewiesen, daß bei leerem Glykogenspeicher nach Kh-Zufuhr zunächst der RQ nicht anzusteigen braucht, sondern erst nach der Auffüllung des Depots. Hier ist es so, daß der RQ, auch nach einmaliger starker Kh-Zufuhr u. U. ansteigt, jedoch später als unter normalen Bedingungen. Daß diese Latenzzeit eine nur scheinbare sein kann, wird besonders hervorgehoben.



laufen. Aber auch dieser Befund blieb nicht unwidersprochen. Noch neuerdings vermißte *Hausleiter* die Verlangsamung des Umsatzes bei Fettsucht, und auch im Arbeitsversuch war die Energiebildung gegenüber der beim Normalen nicht verändert. Endlich konnte wiederum auch bei Nichtfettleibigen Verzögerung des Umsatzes aufgedeckt werden, vgl. bei *Matthes*. Dieser Versuch, die Fettsucht auf eine Herabminderung der Energiebildung zurückzuführen, war daher ebenfalls nicht geglückt. Immerhin bleibt es doch beachtenswert, daß zuweilen der Stoffumsatz anders abläuft wie beim Normalen. Ähnliche Versuche werde auch ich hier noch besprechen, allerdings nicht zu dem Zwecke, eine veränderte Energiebildung oder überhaupt eine für die Fettsucht allein gültige Erscheinung darzulegen (vgl. das später über „vagotonische Stoffwechselreaktionen" Bemerkte.) Die Art der Untersuchungen ist für die energetische Betrachtung ungeeignet, denn es bleibt durchaus ungewiß, ob in den nächsten Stunden nach der Nahrungsaufnahme die aufgenommenen Stoffe umgesetzt werden oder schon vorher im Körper vorhandenes Material verbrennt.

Auf die abweichende Funktion der endokrinen Drüsen, die für die Entstehung der Fettsucht verantwortlich gemacht wurden, soll im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden. Soweit man auch hier an eine einfache Verminderung des Gesamtumsatzes denkt, gilt das vorher über die Energiebilanz Gesagte.

Über die Stoffwechselvorgänge, die zur Fettsucht führen, erwähnt *von Bergmann* folgende Vermutungen: Es könnte sich um eine erleichterte Umwandlung anderer Nahrungsmittel in Fett handeln, etwa im Sinne der Theorie von *von Noorden* über die diabetogene Fettsucht. Der Körper hat dann nicht mehr die Fähigkeit, Zucker zu zerstören (*von Noorden*), wohl aber die, Fett aus Kh aufzubauen. Der Fettsüchtige entleert seinen Zucker nicht wie der Zuckerkranke nach außen, sondern nach innen. Ich glaube diese Annahme *von Noordens*, die der Autor in seinen späteren Arbeiten wieder zurückstellte, durch die folgenden Untersuchungen nicht nur stützen, sondern als richtig beweisen zu können. *von Bergmann* erklärt nun weiter die Vorgänge derart, daß er zunächst die erschwerte Fettverbrennung als primäre Abweichung auffaßt. Er mißt dem Fettgewebe eine aktive Rolle zu (vgl. *Fr. Kraus*, *Rosenfeld*, *Gierke*), die es befähigt, in abnormer Weise Fett an sich zu reißen und so, wie es *Noorden* ausdrückt, gewissermaßen die Energieträger dem eigentlichen Nutzeffekt wegzuschnappen. *Bergmann* nennt die Erscheinung „lipomatöse Tendenz des Gewebes", indem er zum Vergleich die Bildung des Lipoms heranzieht.

Auch *Hausleiter* bespricht bei der Erklärung des Falles 1 seiner Arbeit die Fettverbrennung. Dieser Kranke hat einen erhöhten Grundumsatz und so stellt er die Frage: Wie kann eine erschwerte Fettverbrennung eine erhöhte Verbrennung verursachen. *Hausleiter* glaubt, auf Grund seiner Bestimmungen, insbesondere des häufig recht hohen Nüchternwertes für den RQ, einen vermehrten Kh-Umsatz annehmen zu müssen. Dadurch soll nun die Umsatzsteigerung erklärt werden, denn nach *Magnus-Levy* steigern die Kh spezifisch-dynamisch den Umsatz dreieinhalb mal mehr, als es die Fette vermögen. Weiter führt *Hausleiter* die stärkere Kh-Verbrennung darauf zurück, daß bei Fettsucht die Glykogenlager aus irgend einem Grunde dauernd entleert und in den Stoffwechsel geschleudert werden. *Staehelin* war es ebenfalls aufgefallen, daß der RQ häufig recht hoch lag — in der Frühe nüchtern —. Nach seiner Auffassung jedoch lag es an der Verzögerung der Verbrennung der Kh, die mit der Nahrung dem Körper zugeführt wurden. Die beiden Autoren haben demnach in der Deutung der gleichen Erscheinungen sehr abweichende Anschauungen. Sie nehmen eine Umsatzsteigerung an, während fast alle anderen Autoren von dem Gegenteil überzeugt sind. Ein stärkerer Kh-Umsatz, der nach *Hausleiter* kompensatorisch für die mangelhafte Fettverbrennung



eintreten soll, führt im allgemeinen meist zu einer gleichzeitig höheren Fettverbrennung. Ich erinnere hier an die Verhältnisse beim Sport, der ja zur Bekämpfung der Fettsucht vielfach empfohlen wurde. Die starke Muskeltätigkeit ist unbedingt auch mit einem erheblichen Umsatze der Kh verknüpft, vgl. die neueren Untersuchungen von *O. Meyerhoff*. Gleichzeitig sieht man eine starke Abnahme der Fettpolster. Selbst wenn man annimmt, daß bei Fettsucht eine einseitige stärkere Verbrennung der Kh vorläge, während dem Organismus die Fähigkeit abgeht, das Fett in nutzbringendes Brennmaterial umzuwandeln, so widerspricht dieser Theorie *Hausleiters* die sonstige klinische Erfahrung. Ich meine die Mattigkeit und leichte Ermüdbarkeit Fettsüchtiger, ferner auch die Neigung zum Eiweißverlust, die darauf deutet, daß eine Sparwirkung für Eiweiß durch genügenden Kh-Umsatz fehlt. Durch Muskelarbeit läßt sich bei der Behandlung der Fettsüchtigen mitunter eine Besserung der Eiweißbilanz erzielen. So lassen sich die Beobachtungen *von Noordens* deuten, der unter solchen Umständen trotz starker Nahrungsentziehungen eine positive Eiweißbilanz fand.

Auf eine Störung des Kh-Umsatzes als Anlaß der vermehrten Fettbildung weisen *Goetsch, Cushing* und *C. Jacobson*, ferner *Peritz* bei der hypophysären Fettsucht hin. Sie beobachteten eine Änderung der Kh-Toleranz.

Nicht immer genügt die Feststellung eines hohen Körpergewichtes für die Entscheidung, ob bei einem Kranken eine Störung im Sinne einer endogenen Fettsucht anzunehmen ist, *von Bergmann*. Mit guten Gründen hat deshalb *von Noorden* den Begriff der Fettsuchtsbereitschaft geprägt. Er denkt dabei an Zustände, die mit Herabsetzung des Stoffumsatzes einhergehen, wodurch der Keim für die spätere Entwicklung der Fettsucht gelegt ist.

Im Laufe der Zeit hat sich, wie wir sahen, die Forschung immer wieder bemüht, das Problem von der stofflichen Seite aus zu lösen, nachdem die einfache energetische Betrachtung sich als unzufänglich erwiesen hatte. Insbesondere wurde dem abweichenden Verhalten der Kh von verschiedenster Seite aus die gebührende Aufmerksamkeit geschenkt. Auch hier wird in den späteren Erörterungen die Störung des Kh-Stoffwechsels in ihrer Bedeutung für die Entstehung der Fettsucht besonders hervorgehoben werden.

Es ist bekannt, daß Fettsucht durch gänzlich verschiedene Gründe in frühster Jugend und später entstehen kann. Man unterschied eine exogene und endogene Form und trennte von letzterer die thyreogene, hypophysäre, dysgenitale usw. ab. Wenn also das klinische Bild der Fettsucht von verschiedenen Stellen und durch die mannigfachsten Ursachen hervorgerufen wird, so handelt es sich doch stets um dasselbe: Übernormale Fettansammlung durch eine letzten Endes wahrscheinlich übereinstimmende Stoffwechselstörung. Es können sich der Fettsucht ferner Züge des Myxödem, der Acromegalie u. a. m. beigesellen. Das sind Besonderheiten der einzelnen Fälle. Trotzdem liegt keine Veranlassung vor, hinsichtlich der Stoffwechselstörungen Unterschiede anzunehmen. Dahingehende Angaben liegen auch in der Literatur nicht vor.

Technik.

Durch eine Rohrleitung wurde die Einatmungsluft von außen den Atemventilen zugeleitet. Die untersuchten Personen waren an den Apparat gut gewöhnt und atmeten nach wenigen Minuten ein recht konstantes Minutenvolumen. Ich halte es nicht für notwendig, einen Vorversuch vorausgehen zu lassen, zumal die Untersuchung selbst, die Gaswechselwerte zuweilen und den Blutzuckergehalt fast immer etwas beeinflußten. Die sonstigen Angaben beziehen sich auf allgemein gebräuchliche Methoden und bedürfen keiner Besprechung.



Untersuchungen.

Die ersten 3 Fälle sind nur einige Tage untersucht worden. Für sie genügt eine kurze Besprechung. Bei 4 weiteren Fällen dehnt sich dagegen die Beobachtung auf mehrere Wochen und bei dem letzten sogar auf über 5 Monate aus. Diese Fälle werden ausführlich betrachtet.

Fall 1. 50jähriger Gastwirt, 168 cm groß, 125 kg schwer. In der Familie sind mehrere Fälle von Fettsucht bekannt geworden; bei der Mutter des Kranken, drei ihrer Geschwister und bei zwei Vettern.

Pat. litt als Kind an Masern, Scharlach, mit 13 Jahren an Typhus und im Anschluß hieran entwickelte sich die Fettsucht. Mit 20 Jahren wog er 111 kg, mit 43 Jahren 155 kg, während des Krieges sank das Gewicht auf 90 kg herab. Seit 3 Monaten leidet Pat. an Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Abnahme seiner körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit. Ein Arzt stellte Zuckerausscheidung durch den Urin fest und schickte ihn in das Krankenhaus.

Alkohol 0, Nikotin abusus zugegeben, Geschlechtskrankheiten negiert.

Befund: Keine merkliche Cyanose noch Oedeme. Lungen o. B., keine Stauung. Diffuse Verbreiterung der Aorta mäßigen Grades mit Dillatation der linken Kammer. Herzmaße: Mr = 5,5, Ml = 11, L = 17 cm. Töne leise, aber rein. Puls 70, regelmäßig, Blutdruck 100/140, WaR. —. Hb = 100%, Er. 3 000 000 (?). F.i. = 1,7 (?), Weiße Blutzellen 9000, Neutr. 59%. Lymphocyten: große 8%, kleine 22%; große Mononucleäre 10%, Eosinophile 1%. RN = 55 mg. Blutzucker 0,115%, später 0,127—0,175%. Die Leber ist druckempfindlich, jedoch nicht deutlich vergrößert, ebensowenig die Milz. Das Sensoriun. ist zuweilen etwas benommen. Reflexe o. B.

Temperatur unter 37°, jedoch mit zeitweilig beträchtlichen Schwankungen zwischen der Morgen- und Abendmessung.

Urin: Vorübergehende Zuckerausscheidung geringen Grades. Menge zwischen 1600 und 3100 ccm; spez. Gew. 1005—1024.

Datum	Red. Atem-vol.	Atem-züge	CO_2	O_2	RQ[1])	Blut-zucker	Hb %		
15. VI.	—	—	—	—	—	0,127			
16. VI.	10,10	12	289	293	987	0,121	94		
,,	10,68	13	379	393	963	0,090	94	...	35′ nach 500 ccm
,,	10,63	10	376	367	1016!	0,095	95	...	75′ später [Kaffee
17. VI.	9,24	10	311	318	979	0,175			

Untersuchungsergebnis: Bei freigewählter Kost wird in zwei Bestimmungen morgens nüchtern ein stark erhöhter RQ von über 0,970 nachgewiesen.

Fall 2. 11jähriger Schüler, 137 cm groß, 57 kg schwer. Kopfumfang 54 cm, Brustumfang 87/89 cm, Taillenumfang 89 cm. Der Vater leidet an Fettsucht und wiegt 100 kg. T. war von Geburt an sehr stark. Er fiel mit 2 Jahren auf den Hinterkopf, blieb einige Minuten bewußtlos und leidet seitdem an epileptischen Anfällen.

[1]) Zur Abkürzung wird an Stelle von z. B. 0,987 der RQ bezeichnet mit 987 usw. Die Steigerung des Gaswechsels nach der Flüssigkeitszufuhr ist unverkennbar und hat möglicherweise etwas mit dem Stofftransport zu tun.

Zwei derartige Anfälle werden bei der Untersuchung beobachtet. Der Knabe ist sehr lebhaft und laut. Seine geistige Entwicklung ist nicht nennenswert beeinträchtigt.

Auffallend starke Fettpolster an den Mammae, dem Bauch und den Oberschenkeln. Das Genitale ist klein, die Behaarung mangelhaft. Brustkorb breit, gut gewölbt, Lunge o. B. Der linke Herzrand springt bei der Durchleuchtung etwas stärker hervor. Mr = 3,5 Ml = 7,5, L = 11,5 cm. Blutdruck 112. Puls 80, regelmäßig. Bauchorgane und Nervensystem o. B., WaR. —.

Temperatur mehrfach bis auf 37,4° erhöht.

Urin Alb. 0, Sach. 0. Im Anfang des Krankenhausaufenthaltes besteht eine Neigung zu höherem spez. Gew., später wird es, scheinbar nach Brom und Luminal, niedriger. Urinmenge anfangs etwa 700, später 1075 ccm im D. Dem ersten Anfall geht eine stärkere Diurese voraus.

Datum	Red. Atem-vol.	Atemzüge	Temp. d. Ausatm. Luft	CO_2	O_2	RQ.	Blutzucker	Zeit	
24. II.	7,33	16	17°	253	235	1,087			
25. II.	7,12	10	17,8°	264	274	961			
28. II.	3,12	14	19,2°	157	193	810			
1. III.	5,45	12	19,6°	216	221	977			
3. III.	4,28		18,2°	179	187	957	0,098	0	25 g Traubenz.
3. III.	4,37	14	18,4°	186	187	992	0,105	30′	
4. III.	5,13		19,8°	175	184	1,020			
5. III.	4,57	18	18,8°	194	220	878	0,075		

Untersuchungsergebnis: Die O_2 und CO_2-Mengen sind infolge eines Fehlers bei der Messung des Atemvolumens wahrscheinlich zu klein. Der RQ-Wert wird dadurch nicht beeinträchtigt. Er ist deutlich über die Norm erhöht. Der Knabe nimmt die übliche Krankenkost zu sich und erhält reichlich Kh. Nach Zufuhr von 25 g Traubenzucker per os steigen RQ und Blutzucker, 30 Min. später untersucht, etwas an. Der RQ ist am nächsten Tage noch deutlich erhöht. Der Blutzuckerspiegel wird unbeeinflußt auf 0,08—0,10% eingestellt.

Fall 3. Die Untersuchung dieses Falles verdanke ich Herrn Prof. *G. Peritz.* Von ihm erhalte ich folgende Angaben: Als Schüler, August 1918, im Alter von 18 Jahren, war der Kranke noch unentwickelt. Eltern und ein Bruder sind gesund. Der Kranke bot den typischen Befund einer hypophysären Adipositas. Größe 143 cm, Hoden kirschkerngroß, Fehlen der sekundären Geschlechtsmerkmale. Kein psychischer Infantilismus. Schädel äußerlich nicht vergrößert. Sella turc. nicht vorhanden, Keilbeinhöhlen zusammengedrückt. An den Händen stehen die Epiphysenfugen offen. WaR. —.

Ausgeprägter Hydrocephalus. Bei der Lumbalpunktion werden unter sehr hohem Druck 20 ccm klare Flüssigkeit entleert, deren Beschaffenheit in jeder Beziehung normal erscheint.

Von Oktober bis Dezember 1918 Behandlung mit Hypophysenvorderlappenextrakt. Beginnt im Dezember zu wachsen [2 cm]. Bis zum Februar Weiterbehandlung. Anfang März 149 cm groß. Die Injektionen werden zunächst unterbrochen. Das Wachstum sistiert so lange, um nach Wiederaufnahme der Behand-

lung von neuem einzusetzen. April 1920 157,4 cm. Sexuell keine Veränderungen. Es bildet sich ein eunuchoider Habitus aus.

Datum	Red. Atem-vol.	Atemzüge	CO_2 p. Min.	O_2 p. Min.	RQ.	Blut-zucker	Zeit in Min. nach d. Zufuhr	
21. XII. 1920	3,40	—	156	182	0,858	—	nücht.	
4. I. 1921	2,73	7	116	135	0,864	0,120	nücht.	100 g Traubenzucker
						0,159	20	
	3,76	7	176	201	0,875	0,135	30	
	4,71	6	182	210	0,868	0,147	140	
16. II. 1921	3,10	8	142	160	0,885	0,125	nücht.	100 g Traubenzucker + 2 ccm Pitr. subcut.
	4,21	14	203	237	0,857	0,104	25	
	4,05	8	192	220	0,874	0,100	65	
	4,04	14	191	214	0,893	0,139	135	
24. II. 1921	3,42	15	152	181	0,838	0,070	nücht.	100 g Traubenzucker + 0,01 Atrop. sulf. subcutan
	4,70	13	217	244	0,890	0,118	25	
	4,33	11	198	222	0,893	0,153	65	
	4,05	12	181	198	0,914	0,098	125	

Untersuchungsergebnis: R. kam morgens nüchtern von seiner Wohnung zur Untersuchung in die Klinik. Die Nüchternwerte des RQ halten sich an der oberen Grenze der Norm, nur am 16. II. 1921 besteht eine Erhöhung. In diesem Falle ist die Fettsucht im Gewicht nicht deutlich ausgeprägt, obwohl die Stoffwechselverhältnisse auf Fettsucht hinweisen. Nach 100 g Traubenzucker steigt der RQ nur wenig an oder sein Wert wird sogar vorübergehend kleiner.

Fall 4. 23jährige Verkäuferin, 168 cm groß, 85 kg schwer, Über Heredität ihrer Erkrankung ist nichts bekannt. Die Kranke leidet seit ihrem 2. Lebensjahr an epileptischen Krämpfen, die jedoch nur selten auftreten. Bis zum 10. Lebensjahr entwickelte sie sich normal. Um diese Zeit erkrankte sie an Gelbsucht, 2 Jahre später an Gelenkrheumatismus. Jetzt begann sie stärker zu wachsen und an Gewicht zuzunehmen. Mit 12 Jahren wog sie bereits 90 kg und hatte, nach den Photographien zu urteilen, auch sonst fast ihre jetzige Entwicklung erreicht.

Sie klagt über Schmerzen in der Brust und Nabelgegend, die besonders während der Menstruation auftreten.

Befund: Haut und Schleimhäute gut durchblutet. Geringes Knöchelödem. Es sind Narben von Zungenbissen nachweisbar. Die rechte Gaumenmandel ist vergrößert.

Der Brustkorb ist wie bei allen Fettsüchtigen gut gewölbt. Umfang 109/112 cm Taille 92 cm. Lunge o. B. Herz: Mr = 6, Ml = 9,3, L = 16,5 cm. Töne leise und rein. II. A.T. akzentuiert. Blutdruck 110/82, Blutdruckkurve nach Suprarenin flach verlaufend. Puls anfangs 80, später 70 i. D. Er. 5 280 000, Hb 95%, F.i. 0,9, Leuk. 6500 mit 35% Neutr. und 5% Lymphoc.

Leber und Milz sind vergrößert. Nervensystem: Chvostek rechts angedeutet, Tschermak stark positiv. Elektrische Erregbarkeit am N. uln. geprüft: K.S.Z. 0,9,



Datum	N	Kh	Fett	Kalorien	Red. Atem-vol.	CO_2	O_2	RQ.	kg Körpergewicht	N-Bilanz	Differenz zw. Urin u. getr. Flüssigk.	Blutzucker in %	
10. VI.	3,6	129	41	987	5,7	227	325	0,699	84		+100		
11. VI.	8	261	61	1837	5,7	227	296	0,768	84	+0,8	−100		
12. VI.	7	212	61	1604	5,7	233	283	0,824	84	−0,6	+100		
13. VI.	3,5	106	35	796	5,7	181	248	0,728	83	−4,9	+300		
14. VI.	2,6	106	31	721	4,7	182	247	0,736	83	−4,3			
15. VI.	3,5	106	116	1396	5,8	257	277	0,927	83	−3,1			
16. VI.	3,5	106	143	1636	5,4	246	301	0,816	83	−0,1	+200		
17. VI.	7	223	168	2286	5,4	204	294	0,694	82	+3,5	−100		
18. VI.	7	223	151	2126	5,4	230	255	0,902	82	−3,4	+200		
19. VI.	7	223	168	2286	5,0	198	246	0,805	83				Pituglandol 1 ccm intram.
20. VI.	5,4	192	108	1897	5,3	220	275	0,803	83	−4,5	+200		desgleichen
21. VI.	5,4	192	125	2057	6,0	256	301	0,850	83	−7,7	+200		desgleichen
22. VI.	5,4	192	125	2057	6,0	236	211	1,116	83	−3,5	+300		
23. VI.	5,4	192	108	1897	5,5	207	260	0,795	83	−5,1	−50		
24. VI.	5,4	192	100	1817	4,9	187	262	0.714	83	−1,9	+400		Thyreoglandol 1 ccm
25. VI.													
26. VI.													
27. VI.													desgleichen
28. VI.													desgleichen
29. VI.													desgleichen
30. VI.													
1. VII.	5,2	182	116	1929									Thyreoidea-Opton
2. VII.	5,2	182	116	1929									desgleichen
3. VII.	5,2	182	116	1929									desgleichen
4. VII.	5,2	182	116	1929									desgleichen +1 ccm Supr.
5. VII.	5,2	182	116	1929									desgleichen
6. VII.	5,2	182	116	1929	5,1	217	289	0,751	83				desgleichen
7. VII.	5,2	182	116	1929	5,1	226	319	0,707	82				desgleichen
8. VII.	5,2	182	116	1929	4,5	199	278	0,5717	82				desgleichen
9. VII.	5,2	181	100	1769	4,8	188	257	0,733	82				desgleichen
10. VII.	6,4	244	100	2055									desgleichen
11. VII.	4,7	160	100	1673									desgleichen
12. VII.	5,4	201	100	1863									desgleichen
13. VII.	5,4	201	100	1863									desgleichen
14. VII.	5,4	201	100	1863									
15. VII.	4,6	304	99	2235	4,3	193	235	0,822	81			0,078	100 g Traubenzucker
16. VII.	4,6	204	99	1833					81			0,081	
17. VII.	4,6	204	99	1833	4,5	176	242	0,729	82			0,143	
18. VII.	5,1	225	96	1914									
19. VII.	2,5	138	89	1462	5,5	239	264	0,906	81			0,086	
20. VII.	2,5	138	89	1462	5 4	218	252	0,864	81			0,09	
21. VII.												0,093	



A.Ö.Z. 3,4, K.S.Tet. 3, A.S.Z. 3, M.A. An der Schädelbasis ist eine leichte Erweiterung der Sella turcica sichtbar.

Die Temperatur erhob sich selten einmal um ein bis zwei Zehntel über 37°. Die Schwankungen zwischen Morgen- und Abendmessungen bleiben gering.

Urin: Das spez. Gew. ist während der Beobachtung auffallend hoch bis zu 1038, selten unter 1020. Die Urinmenge überstieg nicht häufig 1 l, meist schwankte sie zwischen 4—600 ccm p. d. Als die Kranke später nochmals für einige Zeit die Klinik aufsucht und diesmal eine reichlichere Kost und auch mehr Getränke zu sich nahm, ist das spez. Gew. normal niedrig und die Harnmenge erheblich größer.

Untersuchungsergebnis: Im großen und ganzen ist die Kalorienzufuhr durch die Kost für die Größe und das Gewicht der Kranken gering. Am 11. und 12. VI. ist die Kh-Zufuhr relativ größer. Im Gaswechsel wird einige Tage später ein deutlicher Anstieg der O_2-Aufnahme sichtbar, zugleich steigt auch, allerdings mit einer Verzögerung von 3 Tagen und nachdem die Kost bereits wieder einen geringeren Kh-Gehalt hat, der RQ bis auf 0,927. Sonst ist der RQ niedrig und überschreitet 0,73 nicht allzu häufig. Nach dreimaliger Injektion an aufeinanderfolgenden Tagen von Pituglandol ist der RQ auf 1,116 erhöht. Traubenzucker steigert (die Fettzufuhr war inzwischen relativ hoch geworden) den Blutzucker nach 1tägiger Latenz stark und ebenso steil ist der Abfall am 3. Tage. Der Blutzuckerspiegel ist auf etwa 0,08% eingestellt. Nach Traubenzucker kommt es anfangs zu einer *Senkung* (!) des RQ, infolge stark erhöhter O_2-Aufnahme bei deutlich abfallender CO_2-Ausscheidung. Dieses Verhalten ist dem vorher erwähnten, nach erhöhter Kh-Zufuhr analog[1]).

Bezüglich des Wasserwechsels gestattet die Differenz zwischen Flüssigkeitsaufnahme und Urinausscheidung eine grobe Schätzung. Die mäßig vermehrte Kh-Zufuhr führt zu einer vorübergehenden geringen Wasserretention. Das Gewicht der Kranken war in dieser Zeit ein wenig höher, sonst blieb es während einer Beobachtung von über einem Jahre fast konstant. Man könnte von einer gewissen *Ruheperiode* bezüglich *der Fettsucht* sprechen. Die Schilddrüsenbehandlung wurde 19 Tage hindurch durch subcutane Injektionen von Thyreoglandol bzw. Thyreoidea-Opton durchgeführt und erwies sich als völlig unwirksam.

Bei dieser Fettsüchtigen ist der Gaswechsel infolge der geringen Kostzufuhr morgens nüchtern niedrig eingestellt. Obwohl der RQ eine Tiefe erreicht, die für eine relativ stärkere Beteiligung der Fette an der Verbrennung spricht, bleibt das Körpergewicht unverändert. Der Fettverbrauch ist nur relativ gesteigert, reicht aber absolut genommen nicht aus, die starken Fettmassen zur Einschmelzung zu bringen. Pituglandol steigert auch in diesem Falle den RQ erheblich.

[1]) Die zeitlichen Unterschiede zwischen Aufnahme, Transport und Verbrennung sind sehr deutlich.



Die Reaktion auf vermehrte Kh-Zufuhr: Zunächst kommt es zu einer verringerten Kh-Verbrennung bei Steigerung der Fettverbrennung. Diese setzt erst mit deutlicher Verspätung ein, nachdem die Kost längst wieder geändert ist. Nach Traubenzuckerzufuhr wird der RQ erst nach seiner Latenz von 2 Tagen deutlich gesteigert. Auch im Verhalten des Blutzuckers ist die Latenzzeit, in der noch keine Veränderung eintritt, bemerkenswert.

Die N-Bilanz ist fast durchgehend negativ, so daß mit einem nicht ganz unbeträchtlichen Eiweißverlust in dieser Zeit gerechnet werden muß. Unter analogen Bedingungen hätte man bei Diabetes und Kachexie (also ungenügende Nahrungszufuhr im Verlauf von 6 Wochen, Zeichen relativ höherer Fettverbrennung und Eiweißeinschmelzung), unbedingt auch die Einschmelzung von Körperfett zu erwarten gehabt, sofern solches noch zur Verfügung stand.

Es kam hier zu keiner nennenswerten Wasserretention und so können nur andere Gründe die Einschmelzung von Körperfett, trotz längerer Nahrungsbeschränkung, verhindert haben.

Fall 5. 13jähriges Mädchen, 153 cm groß, 86 kg schwer. Mehrere Fälle von Fettsucht kamen in der Familie vor.

Besonders auffällig ist die Fettsucht bei einem Bruder der Kranken, der außerdem einen leichten geistigen Defekt aufweist.

Ich stelle hier die Körpergewichte in den verschiedenen Lebensaltern mit den normalen Durchschnittsgewichten dieses Alters zusammen.

Lebensalter	Gewicht d. Pat.	norm. Durchschnittsgewicht dieses Alters
bei der Geburt	3,5 kg	—
4. Lebensjahr	40,0 kg	14 kg
6. „	50,0 kg	17 kg
12. „	93,0 kg	30,5 kg
13. „	90,0 kg	34,5 kg

Auch die Größe des Kindes übersteigt den Durchschnitt. W. erkrankte mit 6 Monaten an Scharlach, bald darauf mit Ohrenlaufen. Im 7. Lebensjahr leichte Nierenentzündung. Offenbar hat auch hier die Fettsucht sich im Anschluß an einen Infekt ausgebildet (Scharlach?).

Schon früh bestand Unlust zum Spiel und Trägheit. W. ist eine mittelbegabte Schülerin.

Die Menstruation ist noch nicht aufgetreten. Seit einigen Monaten entwickelt sich eine Episcleritis Tbc. Bei der Aufnahme klagt das Mädchen über Atemnot und Müdigkeit. Sie schläft mit offenem Munde.

Befund: Haut und Schleimhaut gut durchblutet. Keine Ödeme, normale Behaarung. Die peripheren Teile sind etwas kühl. Keine Lymphdrüsenschwellungen. Brustumfang 96/99 cm, Taille 100 cm. Lunge: Etwas Giemen über den Oberlappen. Herzmaße: Mr = 5,3, Ml = 7,5, L = 13,7 cm. Erster Herzton gespalten, zweiter P.T. klappend. Blutdruck 110/80 mm Hg, Venendruck 120 mm H_2O (erhöht!). Puls 60—100. Er. 4 720 000, Hb 88%, F.I. = 1. Leuk. 9200, neutr. 65%, Lymph. 28%, große Mononucleäre 7%. Die Blutdruckkurve nach



Suprarenin verläuft flach. Alle übrigen Vagussymptome sind negativ. Pirquet stark positiv. Nervensystem o. B. Temperatur stets unter 37°, jedoch stärkere Schwankungen zwischen Morgen- und Abendmessungen. Urin: spez. Gew. hoch, Urinmenge auffallend niedrig.

Dat.	N	K	Fett	Kalorien	red. Atem-vol.	CO_2	O_2	RQ.	Körpergewicht	N-Bilanz	Blutzucker in %	
25. VI.	—	—	—	—	4,08	112	194	0,575	85			
26. VI.	3,9	198	47	1333	4,06	169	201	0,843			0,08	
27. VI.	4,8	198	53	1412	4,23	166	218	0,763	84	−4,7		
28. VI.	4,8	198	53	1412	3,97	165	213	0,774		+0,1	0,11	
29. VI.	5,7	198	59	1487	3,97	160	207	0 775		+0,4	0,09	
30. VI.	5,4	241	53	1519	4,47	192	237	0,803	85	+0,3	0,096	
1. VII.	4,4	198	114	1887	3,72	158	192	0,828	85,5	−0,8	0,076	1 ccm Suprar. intram.
2. VII.	5,0	241	114	1994	4,84	223	281	0,794		−1,0	0,086	
3. VII.	4,8	241	114	2186	4,55	225	236	0,958	85	+1,0	0,086	
4. VII.	4,8	241	114	2186	5,20	207	254	0,817		−1,4		
5. VII.	5,2	220	66	1781	4,86	229	256	0,896	85,3	+0,06	0,138	
6. VII.	5,2	220	66	1781	4,35	188	264	0,706	84,8	−0,8	0,103	
7. VII.	5,2	220	66	1781	3,65	163	205	0,793		+1 2	0,093	
8. VII.	4,7	200	66	1785	3,95	169	209	0,810	85		0,091	
9. VII.	7,9	278	61	1960	3 95	180	212	0,795		+4,1	0,097	
10. VII.	8,1	345	70	2238	3,74	171	220	0,780	85,5	+4,8	0,095	50 g Traubenzucker per os
11. VII.	4,9	389	62	1860	4,36	206	232	0,885	85			100g Traubenzucker per os
12. VII.	4,4	116	68	1443	3,91	181	231	0,784		−2,2	0 093	
13. VII.	3,9	95	68	1047	4,48	218	245	0,889		−1,3	0,116	
14. VII.	3,9	95	68	1047	4,25	204	220	0,924	84,7	−5,4	0,08	
15. VII.	3,9	95	68	1047	4,00	185	260	0,711	84,4	−2,1	0,08	
16. VII.	3,9	95	68	1047	4,03	159	215	0,739	84,7		0,079	

Untersuchungsergebnis: Auch hier wird eine längere Zeit Kalorien und Kh arme Kost verabfolgt. Über die Stoffwechselkurve dieses und des vorangehenden Falles habe ich bereits kurz auf dem Kongreß für innere Medizin 1921 in Wiesbaden berichtet. Die Einstellung des RQ mit etwa 0,8, unbeeinflußt, ist wie im vorigen Fall eher niedrig. Nach Suprarenin und Traubenzucker ist wiederum eine Latenzzeit[1]) vorhanden. Die Sauerstoffaufnahme, nicht ganz so schnell die CO_2-Abgabe werden bei unverändertem Gewicht vermehrt. Auch hier finden sich die Anzeichen der Eiweißeinschmelzung. Mit Vermehrung der Kh-Zufuhr wird die N-Bilanz wie beim Gesunden schnell positiv. Die durch Suprarenin mobilisierten Kh bessern jedoch die N-Bilanz nicht. Es kommt hierbei, wie ich immer wieder betone, auf die Kh-Verbrennung an.

[1]) *Latenzzeit* i. e. Zeit zwischen Aufnahme und Verbrennung.

Wie im vorhergehenden Fall ist die Fettverbrennung nur relativ aber nicht absolut gesteigert. Die Steigerung Kh-Verbrennung, in stärkerem Maß, folgt erst mehrere Tage nach der Traubenzuckerzufuhr und ist nicht so erheblich wie beim Gesunden.

Fall 6. 39jähriger Mann, 178 cm groß, 154 kg schwer. Brustumfang 132, Bauchumfang 156, Taille 146 cm. Die Mutter des Kranken wiegt 110 kg, zwei Brüder 90 bzw. 85 kg. Der Vater leidet seit 40 Jahren an Migräne und Schlaflosigkeit.

Pat. litt als Kind an Masern, Scharlach, Diphtherie. Er hatte Nasenpolypen. Mit 19 Jahren erreichte er bereits seine jetzige Größe. Im Alkoholgenuß immer mäßig. Geschlechtlich ist der Kranke sehr leicht erregbar. Mit 26 Jahren Infektion mit Lues, die nur mit einer Hg-Kur bis zum Jahre 1916 behandelt worden war. WaR. niemals positiv. Hg-Kuren 1916, 1917, 1919, 1920. Ganz plötzlich in der Zeit der ersten Hg-Kur, kurz nach der Infektion, begann die Fettsucht. Er hatte längere Zeit zu Bett gelegen (6 Wochen) und dabei 20 kg zugenommen. In den folgenden Jahren versuchte der Kranke mit allen erdenklichen Kuren seinen Zustand zu bessern.

Bei einem Naturarzt Behandlung mit Buttermilch und Obst; mehrere Karelkuren — bei der ersten 20 kg Gewichtsabnahme, später erfolglos —. Während des Krieges sank das Gewicht von 160 auf 125 kg. Es folgten Kuren mit Leptynol, Fuchsovesin (Meeralgen), Schilddrüsenpräparate, 5 Jahre hindurch fast täglich dreimal 0,3, Hypophysenpräparate 3 Monate lang, Bade- und Diätbehandlung, Bergoniéstuhl, Jod, Lichtbäder, Abführmittel, Geheimmittel. Keine Behandlung hatte einen nachhaltigen Erfolg. Trotz Schilddrüsenmedikation Gewichtszunahme von Juli 1920 bis Mai 1921 35 kg. Pat., der sehr intelligent ist, kennt sehr viele Fälle von schwerer Fettsucht. Er hat bei diesen niemals durch die Behandlung einen durchgreifenden Erfolg gesehen. Es dürfte wohl auch keine Krankengeschichte geben, in der die Erfolglosigkeit der gebräuchlichen Entfettungskuren deutlicher in Erscheinung tritt.

Befund: Innere Organe o. B. Puls 80. Herzmaße: Mr = 5, Ml = 11, L = 16,5 cm. Der linke Ventrikel springt stärker hervor. Breite des Gefäßbandes an der engsten Stelle 7,4 cm. Blutdruck 185/122, Blutdruckkurve nach Suprarenin flach. Temperatur o. B. Urin wie in den Fällen 2—5 frei von Zucker und Eiweiß; relativ hohes spez. Gew. i. D. 1020, Urinmenge 1200—2000 ccm. Extrarenale Flüssigkeitsausscheidung sicherlich recht hoch.

Untersuchungsergebnis: Die Untersuchung dieses Falles verdanke ich der Freundlichkeit des Herrn Prof. *Leschke*, der ihn mir zur Stoffwechselanalyse zusandte. Wir prüften die Wirkung verschiedener Präparate aus endokrinen Drüsen auf den Gaswechsel. Der Ernährungszustand und die Stoffwechsellage blieben währenddem konstant. Thyreoidea-Opton und Thyreoglandol (jodfrei) verminderten den RQ kurz nach der Injektion, das Kendallsche Thyroxin 0,1 g hatte die umgekehrte Wirkung und vermehrte den RQ. Coluitrin (*Freund* und *Redlich*) und Epiglandol waren von geringer Wirkung. Über die Suprarenininjektion wird später noch im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen gesprochen. Auch in diesem Falle ist der RQ häufig über 1,000. Das Körpergewicht schwankt relativ wenig. Wenn der Kranke am Abend vorher geschlechtlich verkehrte, stiegen die Gaswechselwerte und besonders der RQ.



Datum	Red. Atem-vol.	Atem-züge	C. d. 2.	O. 2.	RQ.	Blut-zucker	Hb %	Zeit	Serum-eiweiß[1])	
30. IV.	12,16	8	384	451	851					
2. V.	11,55	10	324	298	1,082			0		Thyreoidea-Opt. 2 ccm intram.
	11,86	8	252	354	711			20′		
	12,74	9	263	405	650			60′		
3. V.	12,10	9	397	430	924					
4. V.	11,12	6	405	456	889					
6 V.	11,65	8	402	423	951					
9 V.	10,10	7	368	407	904			0		Thyroxin (Kendall) 0,1 g intram.
	10,81	8	404	411	984			30′		
	11,34		406	396	1,026			60′		
10. V.	10,40	9	379	368	1,030					
11. V.	10,61		390	399	978			0		Thyreoglandol (jodfrei) 2 ccm intram.
	10,06	8	366	401	911			30′		
	10,32	8	365	405	903			60′		
12. V.	9,50	8	359	413	870					
9. VI.	8,85	8	366	419	874			0		Colnitrin 2 ccm intram.
	10,53		386	437	883			30′		
10. VI.	8,86	7	344	368	935					
11. VI.	14,56	16	458	422	1,085	0,09	103	0	59	
						0,094	88	10′	59	
	13,37	12	412	385	1,067	0,109	85	30′	60,7	
12. VI.	13,43	10	410	380	1,079					
13. VI.	11,68	10	373	353	1,057					
20. VI.	15,02	12	334	427	782					Epiglandol 1 ccm intram.
	13,76	10	328	413	797					
21. VI.	12,40		407	393	1,035					
23. VI.	14,20	14	480	466	1,030	0,081	90			
24. VI.	15,40	12	472	430	1,100					
25. VI.	14,50	16	442	405	1,092	0.050	70	0		0,1 g Phloridzin intram.
	15,22	16	522	490	1,064	0,072	58	30′		

Fall 7: 21jähriger Mann, 143 cm groß, Gewicht zu Anfang der Untersuchung 84 kg, am Ende 91,5 kg.

Der Kranke war bis zum 6. Lebensjahr sehr schwächlich. Er aquirierte um diese Zeit eine Diphtherie und wurde mit Heilserum behandelt. Der behandelnde Arzt soll die Bemerkung gemacht haben, daß er entweder der Krankheit erläge oder im Anschluß daran sehr dick werden würde. Letzteres trat tatsächlich $^1/_4$ Jahr später ein, zugleich mit einem auffallend verstärkten Wachstum. Von früh auf litt H. an heftigem Durst. Später trat dann angeblich mal eine Wirbelsäulenversteifung auf, die jedoch bald wieder zurückging. Mit 17 Jahren Eintritt der

[1]) Pulfrich-Einheiten.

Geschlechtsreife. Im Jahre 1916 zum Militär eingezogen, kam H. 1917 als Kanonier ins Feld. Dort erkrankte er an Durchfällen und empfand bereits krampfartige Schmerzen in den beiden Beinen. Am 21. VIII. 1918 heftige Kopfschmerzen und

Abb. 8. Kurvendarstellung der Untersuchungen des Falles 7 vom 28. IV. bis 15. VII. 1921.

Hitzegefühl. Am anderen Tage waren beide Beine gelähmt und blieben es bis heute. Behandlung nacheinander Vaccineurin, Strichnin, in letzter Zeit Caeosan. Befund: Gute Durchblutung der Haut. Fettverteilung nach feminimen Typ.



Datum	Stickstoff	Fett	Kohlenhydrat	Kalorien	Flüssigkeitsmenge p. dic.	Gewicht d. aufgenom. Speisen	Flüssigk.-Zufuhr	Urin	Spezifisches Gewicht	Extraren. Flüssigk.-Ausscheid.
28. IV. 1921	13,4	110,5	286	2791	1500	1400				
29. IV. 1921	17,8	133	295	3175	2000	1480				
30. IV. 1921	10,8	102,4	263	2593	100	1340				
1. V. 1921	18,9	69,8	362	2621	1300	1800				
2. V. 1921	17,7	117,1	264	2421	1800	1540				
3. V. 1921	28,5	92,3	352	3088	2000	1590	3563	1050	1025	2513
3. V. 1921										
3. V. 1921										
4. V. 1921	18,3	91	345	2791	2000	1880	3746	1500	1020	2246
5. V. 1921	15,5	135	280	2774	2000	1520	3473	1900	1007	1573
6. V. 1921	20,3	124	318	3698	1500	1420	3009	600	1018	2409
7. V. 1921	27,8	140	264	2804	2000	1380	3371	900	1024	2471
8. V. 1921	21,3	103,6	309	3078	1500	2050	3407	1700	1020	1797
9. V. 1921	18,1	104,4	265	2546	800	1420	2170	1300	1021	870
10. V. 1921	19,1	132,6	269	2871	1760	1800	3455	1200	1023	2255
10. V. 1921										
10. V. 1921										
11. V. 1921	13,6	115,5	306	2697	1800	1840	3504	1500	1017	2004
12. V. 1921	17,7	132	298	2898	1500	2340	3603	600	1020	3003
13. V. 1921	12,8	59,4	238	1859	1300	1260	2468	1700	1015	768
14. V. 1921	18,5	131,4	323	3040	1000	1900	2790	1800	1017	990
14. V. 1921										
14. V. 1921										
14. V. 1921										
15. V. 1921	19	125	334	3036	1500	1560				
16. V. 1921	18,8	133,4	366	3236	1500	1560	3058	600	1030	2458
17. V. 1921	23,2	127	370	3297	1500	1460	2997	1100	1020	1897
18. V. 1921	14	83	228	2139	1500	1270	2709	1500	1015	1209
19. V. 1921	14,2	90	237	2200	1500	1650	3001	2000	1019	1001
20. V. 1921	10,7	114	275	2423	1500	1400	2841	3000	1019	—159
21. V. 1921	14,6	84	323	2388	1500	1360	2807	1000	1022	1807
21. V. 1921										
21. V. 1921										
22. V. 1921	17,3	98	285	2552	1500	1440	2886	2000	1012	886
23. V. 1921	20,4	98	272	2700	1500	1960	3294	1200	1020	2094
23. V. 1921										
23. V. 1921										
24 V. 1921	21,4	183,3	319	3821	1500	1500	3084	1000	1020	2084
24. V. 1921										
24. V. 1921										
25. V 1921	8,3	227,4	137,4	2904	2000	1300	3323	900	1020	2423
26. V. 1921	11,4	232	174	3295	2100	2400	4295	1650	1017	2645
27. V. 1921	18,3	224	196	3428	2000	1770	3838	2400	1020	1438
28. V. 1921	16,6	226	147	3325	1500	1500	3024	1800	1015	1224
29. V. 1921	15	260	159	3484	2000	1680	3678	2100	1006	1578
30. V. 1921	11,3	277	154	3593	1500	1850	3338	2100	1010	1238
31. V. 1921	12,4	80	313	2302	2000	1360	3296	1000	1018	2296
1. VI. 1921	18,3	99	241	2186	1500	1280	2723	700	1020	2023

Kg	N. Bil.	Red. Atem-vol.	Atem-züge	CO_2	O_2	RQ.	Blut-zucker %	Hb %	
		10,20	16	320	264	1,210	0,084		
		10,10	12	315	259	1,217	0,138		
		10,77	12	327	360	908	0,098		
		8,44	9	276	302	916	0,087		
88		13,79	11	416	315	1,321	0,082		100 g Traubenzucker
		10,37	12	339	302	1,124	0,161		nach 20′
		12,28		299	397	754	0,121		nach 60′
88,2		9,12	12	310	242	1,329	0,082		
88,2									
88,3		10,68		415	409	1,013	0,071		
		9,05		321	311	1,033			
		8,76		296	287	1,032	0,103		100 g Traubenzucker
		6,07	10	231	291	792	0,090		kalter Brustumschlag
		7,01	12	238	265	898	0,118		nach 25′
		8,19	8	315	303	1,041	0,089		nach 60′
88,5		8,20	8	312	308	1,010	0,080		
88,7		8,13	11	297	275	1,080	0,131		
88,7		8,05	11	291	292	997	0,082		
		7,73	10	261	290	900			0,6 ccm Suprar.
		7 54	10	282	368	801			nach 20′
		7,39	9	264	337	784			nach 60′
		7,51	8	264	310	849			nach 100′
89									
	+ 3,4	8,67	7	297	342	866			
	+ 4,2	6,74	8	254	276	919			
89	— 7,5	7,01	8	246	244	1,005			
	+ 6,8	7,46	10	261	295	884	0,069	75	80 g Fett u. 35 g Brot
		8,47	10	307	299	1,036	0,139	70	nach 20′
		8,12	10	286	272	1,049	0,120	80	nach 60′
	+ 2,7	9,29	8	299	294	1,018			
89,3	+10,4	8,14	12	280	293	957			ohne Einwirkung
		8 50	12	298	280	1,065			nach 20′
		8,69	12	295	267	1,100			nach 60′
89,5	+13,2	12,24	12	414	389	1,065	0,119	95	ohne Einwirkung
		10,46	12	286	273	1,046	0,099	80	nach 65′
		9,09	12	310	294	1,057	0,163	75	nach 95′
	— 1,7	8,29	12	285	317	900	0,097		bekommt mehr Fett
89,7	— 3,3	8,54	12	290	299	970	0,084		desgleichen
89,7	— 3,3	8,05	12	247	266	929	0,099		desgleichen
	+ 6,6	9,12	10	314	306	1,027	0,101		desgleichen
	+ 5,9	8,13	12	264	299	884	0,080		desgleichen
	— 1,0	9,23	11	297	282	1,050	0,088		desgleichen
		8,27	10	290	278	1,042	0,089		
89,7	+10,3								

Datum	Stickstoff	Fett	Kohlenhydrat	Kalorien	Flüssigkeitsmenge p. die.	Gewicht d. aufgenom. Speisen	Flüssigk.-Zufuhr	Urin	Spezifisches Gewicht	Extraren. Flüssigk.-Ausscheid.
2. VI. 1921	13	121,3	327	2668	1500	2380	3604	1300	1021	2304
3. VI. 1921	10,8	126	214	2072	1500	1680	3007	900	1016	2107
4. VI. 1921	10,8	106	226	2015	1500	1380	2777	1100	1023	1677
5. VI. 1921	14,6	117	216	2364	1500	1360	2982	2100	1020	882
6. VI. 1921	8,4	84,4	210	1935	1500	1220	2646	2000	1016	646
7. VI. 1921	10,2	70	234	1951	1500	1120	2574	1500	1020	1074
7. VI. 1921										
7. VI. 1921										
8. VI. 1921	11,9	81,5	242	2045	2000	1240	3175	1600	1018	1575
9. VI. 1921	14,5	97,3	198	2175	2000	1100	3086	900	1016	2186
10. VI. 1921	13,9	80,2	152	2337	1800	1580	3264	2800	1013	464
10. VI. 1921										
11. VI. 1921	22	75,8	221	2197	1800	1300	3036	1300	1020	1736

Genitale in der Entwicklung zurückgeblieben (Pollutionen werden angegeben). Hoden pflaumengroß. Keine Ödeme. Innere Organe o. B. Blutdruck 112/72, Puls 75 i. D., WaR. —. Er. 5 380 000, Hb 97%, Leuk. 4800, Neutr. 61%, Lymph. 30%, große Monunucl. 6%, Eos. 2%. Nervensystem: Bauchdecken-, Cremaster- und Beinreflexe fehlen. Passive Bewegung frei, aktive nur in den Fußgelenken angedeutet. Sensib o. B. Sella turcica deutlich vergrößert. Zuweilen etwas Kopfschmerzen. Temperatur sehr konstant, unter 37°. Urin: Menge im Durchschnitt einer fast zweijährigen Beobachtung 1433 ccm, spez. Gew. 1018.

Körpergewicht: 7. XII. 1918 71 kg, nach 2 Jahren 75 kg, dann etwas schnellere Gewichtszunahme.

Die Tabelle der Gaswechseluntersuchungen kann nur teilweise zum Abdruck gelangen.

Untersuchungsergebnis: *Die hier durchgeführte fortlaufende Beobachtung, von über* 5 *Monaten, mit nahezu* 100 *Gaswechselbestimmungen dürfte die längste Untersuchungsreihe bei Fettsucht sein.*

Die Gaswechselwerte bis zum 10. III. 1921 sind infolge eines Fehlers des Registrierapparates zu klein. Ich kann hier nur den RQ verwenden, dessen Größe dadurch nicht beeinträchtigt wurde. Sehr bemerkenswert ist die außerordentlich starke Neigung zu sehr hohen RQ-Werten, morgens nüchtern, die während der ganzen Untersuchungsdauer hervorsticht[1]). Zweimal erreicht er Werte von etwas über 1,300. Sicher überblicken wir hier eine Periode erheblichen Fettaufbaues aus Kh. Täglich wird die Kost gewogen und genau vermerkt. Sie entspricht an Menge und Kaloriengehalt durchaus dem Bedürfnis des Kranken.

[1]) Der Kranke hatte sich vor dem Beginne der Gaswechseluntersuchung immer noch einige Zeit besonders ruhig verhalten. Es wäre trotzdem denkbar, daß vereinzelte, und zwar die ganz orbitant hohen RQ-Zahlen durch erhöhte Respiration mit veranlaßt wurden, dann mußte eine zweite spätere Untersuchung niedrige Werte ergeben, was jedoch *nicht* zutrifft.



Kg	N. Bil.	Red. Atem-vol.	Atem-züge	CO_2	O_2	R. Q.	Blut-zucker %	Hb %	
89,7	— 2.5	8,15	10	265	310	853	0,178		
	+ 3,2	7,79	10	262	262	1,000	0,152		
	— 2,5	8,35	12	254	270	942	0,110		
90	— 6,5								
	— 7	8,52	12	276	296	931			
	— 0,6	8,47	12	285	284	1,001	0,096	80	ohne Einwirkung
		9,25	12	303	285	1,063	0,092	84	nach $1^1/_2$ Stunden
		8,88	12	293	265	1,107	0,110	85	30′ nach 1 ccm Caseosan intram.
	+ 5,5	9,16	12	308	284	1,082	0,070		1 ccm Campher
	+ 9,2	8,11	10	266,5	272	981	0,079		
	— 1,6	8,54	10	296	273	1,080	0,063		ohne Einwirkung
		7,94	10	267	245	1,090			nach 60′
	+11,2	8,59	10	291	283	1,028	0,081		

Die Bestimmungen kurz nach irgendeiner Einwirkung spielen hier wie in den andern Fällen nur eine untergeordnete Rolle. Es kommt, wie am 23. V., einmal vor, daß auch ganz ohne Einwirkung sich der Gaswechsel, nach 20 und 60 Min. untersucht, etwas ändert. H. hatte die Nacht vorher $1^1/_2$ Liter Wasser getrunken. Am 24. V. und 21. VI. bleibt der Gaswechsel fast konstant, obwohl am 21. VI. die Ausatmung zum Zwecke eines Versuches etwas erschwert worden war. Der Blutzucker, vor und nach der Respirationsuntersuchung bestimmt, stieg durchschnittlich um etwa 0,01%, während der Hb-Gehalt etwas sank.

Ein heißer Brustumschlag verminderte am 12. IV. nach 30 Min. den RQ, bei ansteigendem Blutzucker, 60 Min. später sind die Ausgangswerte wieder erreicht. Der Blutzucker wird auch durch einen kalten Brustumschlag (10. V. 1921) erhöht. Bei vorübergehendem Anstieg des Gaswechsels um RQ. Zuckertransport und Verbrennung erfolgen zeitlich verschieden.

50 g Traubenzucker bewirken am 9. III. einen kurzen Abfall des Gaswechsels und besonders auch des RQ, während der Zuckergehalt wächst. 100 g Traubenzucker veranlassen am 3. V. einen starken Anstieg der CO_2-Abgabe und des RQ. Mit dem Urin werden sehr geringe Mengen Zucker ausgeschieden.

Die Suprareninwirkung wird später besprochen.

80 g Margarine ließen, vor allem durch Vermehrung der CO_2-Ausscheidung, den RQ sehr deutlich am 21. V. ansteigen. In diesem Fall beeinflußte also die Fettzufuhr nachträglich den Kh-Umsatz. Nach der Fettzufuhr steigt, mit dem RQ, auch der Blutzucker[1]).

[1]) Durch das Fett wird ein ganz anderes Material an die Stätten der Verbrennung oder des Umsatzes gebracht.

Aus besonderen Gründen, auf die ich hier nicht näher eingehen will, wird dem Kranken Caseosan verabfolgt. Der Einfluß des Caseosans auf den Gaswechsel ist ebenso wenig konstant, wie der von Präparaten aus endokrinen Drüsen (vgl. die Untersuchungen von *Arnoldi* und *Leschke*).

Bei diesem Kranken fehlt nach Kh-Zufuhr der von mir bei Stoffwechselgesunden beschriebene Anstieg der CO_2. Es kann sogar, wie am 9. V., durch *Abnahme* der CO_2, zu einer ganz auffallenden Senkung der RQ kommen und zwar wurde hier der niedrigste Wert der ganzen Kurve erreicht[1]).

Der Eiweißstoffwechsel: Es ist auffallend, daß die Differenz zwischen N-Zufuhr und N-Ausscheidung durch den Harn häufiger einen negativen Wert hat, trotz ausreichender Kost. Offenbar wird zu wenig Kh *verbrannt* und zu viel in Fett umgesetzt. Dadurch entgeht ein großer Teil dem energetischen Nutzeffekt. Vermehrte Fettzufuhr bessert die N-Bilanz an sich nicht, stets kommt es in erster Linie auf die Kh der Kost an. So wird am 25. V. mit der Verringerung des Kh-Gehaltes der Kost, trotz weiterer stärkerer Fettzufuhr, die N-Bilanz negativ.

Flüssigkeitsbewegung: Trägt man die täglichen Urinmengen in eine Kurve auf und vergleicht auch diese mit dem Kh-Gehalt der Kost, so sieht man eine Verminderung bei Zunahme des Kh-Gehaltes auftreten und umgekehrt. Das Gewicht steigt in dieser Zeit etwas schneller an, Wasserretention ist wahrscheinlich. Ein solcher Gewichtsanstieg fehlt völlig in der Fettperiode.

Ich möchte die Beobachtungsergebnisse durch eine rechnerische Schätzung noch etwas anschaulicher machen. Die Wasserabgabe durch den Kot spielt dabei keine erhebliche Rolle. Durchschnittliche Kotmenge etwa 150 g. Ich vergleiche die Periode mit reichlicher Kh-Kost mit derjenigen der Fettperiode. Für die erstere wähle ich die Zeit vom 3. bis zum 20. V. 1921, für die zweite die vom 25. bis 31. V.1921. In Periode 1 ist die Gewichtszunahme p. d. 55 g, in II 33 g. Bei letzterer spielt die vorausgegangene Kh-Periode noch mit hinein, und veranlaßt in den ersten 2 Tagen 200 g Gewichtszunahme, dann bleibt das Gewicht konstant.

	Kh-Periode	Fettperiode
Differenz zwischen Flüssigkeitszufuhr und Urinausscheidung	31 051 g	12 630 g
Abgabe durch den Kot etwa	3 000 g	900 g
Wasserretention (wenn die gesamte Gewichtszunahme einmal dafür angesetzt wird)	2 500 g	200 g
Extrarenale Wasserausscheidung demnach	25 551 g	11 530 g
Desgl. *pro die*	**1 419** g	**1 921** g

[1]) Wiederum bewirkt die Aufnahme eines Brennstoffes den vermehrten Umsatz von anderem Material. Bei alledem spielt die Flüssigkeitsbewegung eine große Rolle, was am anderen Ort noch zu besprechen ist.



Nach dieser Schätzung ist die extrarenale Wasserausscheidung während der Fettperiode höher. Während der Kh-Periode wird Wasser retiniert, das geht aus dem Verhalten des Gewichts hervor. Auch in der Zeit vom 12. IV. bis 3. V. wird bei reichlicher Kh-Zufuhr Wasser retiniert. Daher ist die Gewichtszunahme 136 p. d.

Es ist bemerkenswert, daß während der Fettperiode, trotz des sehr viel höheren Energiegehaltes der Kost, keine Gewichtszunahme stattfindet. *Bei Untersuchungen über Kh-Mast fanden Leschke und ich langsamen Gewichtsanstieg, wenn eine erhebliche Wasserretention ausblieb und weil Kh in Fett umgewandelt wurde.*

Nach der ersten, zweiten und dritten Caseosanspritze wird deutlich mehr Urin entleert. Trotz etwa gleicher Kost beträgt die Gewichtszunahme während der Caseosanbehandlung nur 40 g p. d. Auf das interessante Verhalten des Gaswechsels weise ich nur hin, ohne näher darauf einzugehen.

Besprechung der Untersuchungsergebnisse des Hauptteiles dieser Arbeit.

1. *Die Stoffwechselvorgänge, die zur Fettsucht führen.*

Ich habe des längeren bei den einzelnen Fällen auseinandergesetzt, daß es nicht nur bei ausreichender Kost, sondern auch bei Kalorien- und insbesondere Kh armer Ernährung, obwohl sich die Anzeichen einer relativ stärkeren Fettverbrennung im Gaswechsel finden, ja es sogar zu Körpereiweißverlust kommt, daß selbst unter solchen Bedingungen bei Fettsucht *kein* Körperfett einschmilzt[1]). Das beweist die äußerst passive Rolle des Fettumsatzes und ich konnte an vielen Beispielen zeigen, daß seine Größe stets von der Kh-Verbrennung abhängt.

Betrachten wir nun das Gegenstück: reichliche Kost und vor allem reichliche Kh-Zufuhr. Unter diesen Umständen sehen wir schon in den kurzen Untersuchungsreihen, noch viel ausgeprägter aber bei solchen über lange Zeiträume, wie ganz unverkennbar im Gaswechsel ersichtlich, Kh in Fett umgewandelt wird. Es wäre das im übertragenen Sinne die lipomatöse Tendenz *v. Bergmanns.*

Zur weiteren Aufklärung der vorhandenen Abweichungen dienen die in der Einleitung bereits besprochenen Reaktionen auf Traubenzucker und Suprarenin. Die morgendlichen Nüchternwerte des Gaswechsels in Form von Kurven zusammengestellt, erlauben, die Reaktion bei dem Normalen, bei dem Fettsüchtigen und Zuckerkranken

[1]) Falls die fehlende Gewichtsabnahme nicht durch Wasserretention veranlaßt ist. Das ist jedoch z. B. bei Fall 4 (s. Flüssigkeitsbilanz) nicht wahrscheinlich.



mit einem Blicke sehr leicht zu vergleichen. Die Unterschiede sind deutlich und typisch[1]).

Es handelt sich stets um Untersuchungen in der Ruhe morgens nüchtern. Meist ist das Atemvolumen bei der gleichen Person größer, wenn ein höherer RQ gefunden wird und umgekehrt. Die gleiche Beobachtung machte ich auch früher in sehr langen Untersuchungsreihen. Wenn mehr CO_2 im Organismus gebildet wird, so wird auch das Atemzentrum offenbar stärker gereizt und daher das Atemvolumen größer. Um eine vorübergehende, forcierte Atmung handelt es sich bei der Art der Untersuchung sicher nicht.

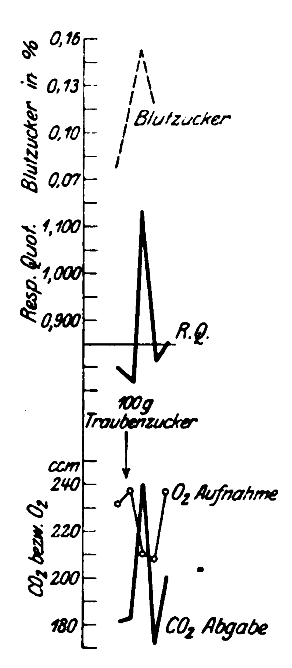


Abb. 4. Beispiel der Reaktion im Gaswechsel [morgendliche Nüchternwerte] in den nächsten Tagen nach reichlicher Kh-Zufuhr bei einem *Stoffwechselgesunden*. Vgl. Anmerkung zu Abb. 6.

Die von mir benutzte Untersuchungsmethode, 14 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme, schaltet die Verdauungsarbeit in weitgehendstem Maße aus.

Welche Vorgänge löst die vermehrte Zufuhr von Kh bei dem *Stoffwechselgesunden* in den nächsten Tagen morgens nüchtern aus?[2]) Die Antwort darauf erteilen die Kurven 1—4.

Kurve 1. Sieben Tage wird reichlicher Kh zugeführt. CO_2, noch stärker O_2 sind in den ersten Tagen vermindert. Daher steigt sofort der RQ, bis zu seinem Höhepunkt, am 4. Tage, an. Dann kommt es zum Abfall, nachdem am 4. Tage CO_2 und O_2 wiederum größer geworden waren.

Kurve 2. Nach 100 g Traubenzucker sind am nächsten Tage die Werte fast unverändert, am 2. Tag steigen CO_2 und RQ sehr steil an. Am 4. Tage etwa sind die Ausgangswerte wieder erreicht.

Kurve 3. 100 g Traubenzucker dämpfen die Gaswechselwerte, vor allem die der O_2. Der RQ steigt an. (Es wurde gleichzeitig täglich Hypophysen-Vorderlappenextrakt eingespritzt.)

Kurve 4. Bei der ersten Traubenzuckerprobe — 50 g — ist der Anstieg namentlich der CO_2 und des RQ am nächsten Tage steiler als bei der zweiten.

Allen vier Untersuchungsreihen ist die Tatsache gemeinsam, daß

[1]) Im Folgenden benutze ich neben noch nicht mitgeteilten Untersuchungen auch solche aus früheren Arbeiten. Die Gaswechseluntersuchungen wurden ohne Ausnahme von mir selbst ausgeführt.

[2]) Es war nicht möglich alle Kurven und Untersuchungstabellen wiederzugeben, sondern nur einzelne typische Beispiele.



nach vermehrter Kh-Zufuhr der RQ am nächsten oder 2. Tage mehr oder weniger steil ansteigt. Das trifft auch dann zu, wenn die CO_2

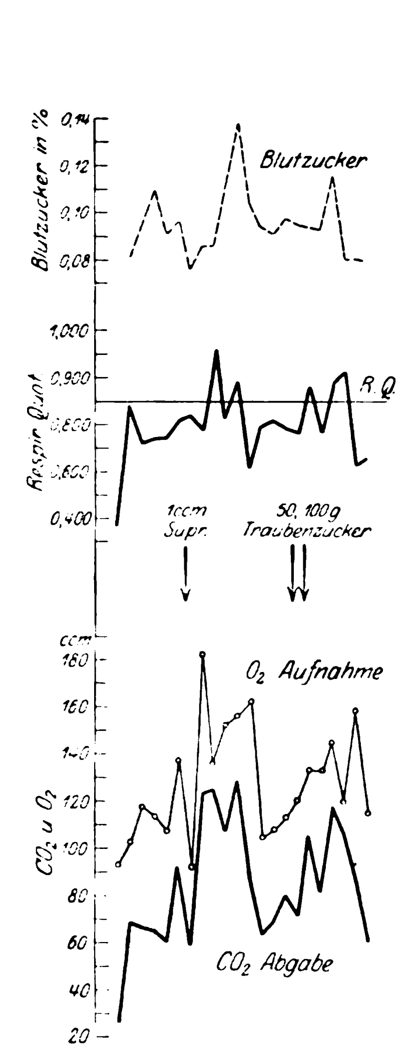


Abb. 5. Beispiel der Reaktionen im Gaswechsel [morgendliche Nüchternwerte] in den nächsten Tagen nach Suprarenininjektion sowie nach reichlicher Kh-Zufuhr bei *Fettsucht* [Fall 5 dieser Arbeit].

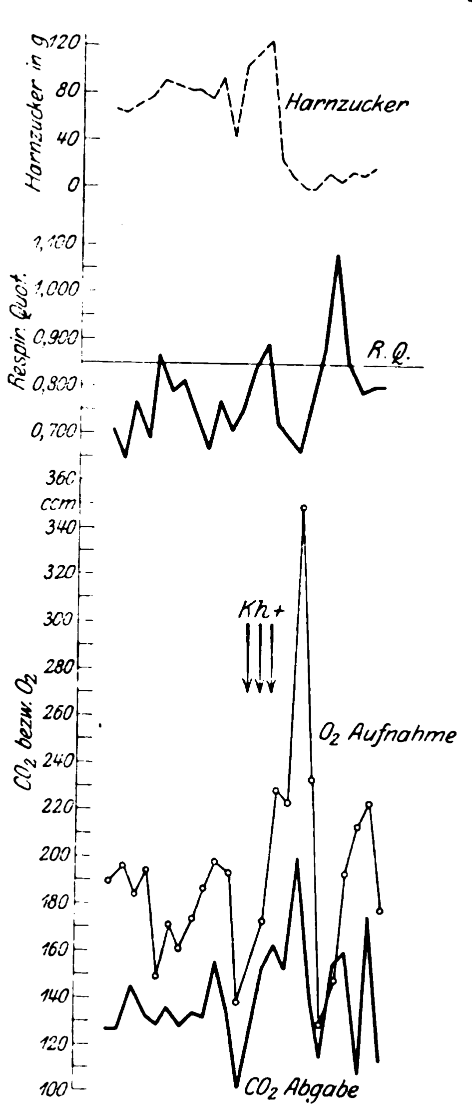


Abb. 6. Beispiel der Reaktion im Gaswechsel [morgendliche Nüchternwerte] in den nächsten Tagen nach reichlicher Kh-Zufuhr bei *Diabetes melitus* [nach Untersuchungen von *Arnoldi* und *Kratter*].
Anmerkung: Die einzelnen Tage lassen sich am besten aus der O_2-Kurve erkennen. Jedem Tag entspricht ein kleiner Kreis der O_2-Kurve.

und O_2-Mengen zunächst vermindert sind[1]). Wenn man die Vorgänge mit den Untersuchungen von *Elias* am Frosch oder denen von *Bern-*

[1]) Die Verschiedenheiten sind ferner aus dem verschiedenen Verhalten des Wasser- und Salzhaushaltes zu erklären.

stein und *Falta* am Menschen vergleicht und sich ihre Deutung zu eigen macht, richtet sich das Verhalten des Gaswechsels nach Kh-Zufuhr vor allem nach den Kh-Vorräten im Organismus. Sind sie vermindert, so steigt der RQ unter Verzögerung an, etwa wie bei Kurve 2.

Die Kurven 5—10 stammen von den Untersuchungen bei Kranken mit *Fettsucht*, aus den früher mitgeteilten Tabellen.

Kurve 5. (Fall 2 der vorausgegangenen Mitteilungen.) 25 g Traubenzucker ändern die Gaswechselwerte am nächsten Tage wenig. Am 2. Tag steigt O_2 und sinkt der RQ.

Kurve 6. (Fall 4.) Bei zwei Prüfungen veranlaßt Kh Vermehrung der Kost eine Senkung von CO_2 und O_2 etwa wie bei den Stoffwechselgesunden nur mit der Neigung zu einem schnelleren Wiederabfall des RQ.

Kurve 7. stammt von der gleichen Kranken. 100 g Traubenzucker veranlassen einen starken Abfall der CO_2 und einen Anstieg von O_2, daher fällt der RQ in den ersten beiden Tagen steil ab. Die Reaktion ist der beim Normalen demnach entgegengesetzt!

Kurve 8. (Fall 5.) Suprarenin facht den Gaswechsel und besonders die O_2-Aufnahme an. Erst am 3. Tage steigt der RQ . Ähnlich, wenn auch nicht ganz so ausgeprägt, ist die Wirkung des Traubenzuckers.

Kurve 9 und 10. (Fall 7.) Bei drei Prüfungen fällt die starke CO_2-Abnahme am nächsten Tage auf. Auch der O_2 nimmt ab, jedoch etwas weniger.

Die Reaktion im Gaswechsel nach Kh-Zufuhr weicht demnach bei Fettsucht in typischer Weise vom Gesunden ab. Ganz allgemein erscheinen die CO_2-Werte gegenüber denen des O_2, im Vergleich zur Norm vermindert.

Bevor ich weitergehe, möchte ich noch auf die Bestimmungen hinweisen, die ich in den nächsten *Stunden* nach Kh-Zufuhr anstellte. Bei Fall 3 gleichen die Gaswechseländerungen denen bei Stoffwechselgesunden. Die drei Prüfungen bei Fall 3 ergeben eine Anfachung des ganzen Gaswechsels, ohne stärkere Beteiligung der CO_2-Abgabe, im Vergleich zur O_2-Aufnahme. Auch bei Fall 7 wirkt der Traubenzucker anders als beim Gesunden, insofern einmal nur der O_2 ansteigt, ein anderes Mal die CO_2-Abgabe sinkt. *In den nächsten Stunden nach Kh Zufuhr treffen wir demnach ganz ähnliche Abweichungen wie bei den morgendlichen Nüchternwerten in den nächsten Tagen.*

Das wesentlichste Ergebnis aller Untersuchungen ist die Tatsache, daß bei Fettsucht die CO_2-Abgabe nicht so leicht ansteigt, als in der Norm. Als Erklärung dieser Tatsache möchte ich es für wahrscheinlich annehmen, daß die Kh-Verbrennung bei Fettsucht geändert ist, denn von der Höhe der Kh-Verbrennung hängt bei ruhiger Atmung in erster Linie die Größe der CO_2-Ausscheidung ab.



Kurve 11—12 beziehen sich auf Untersuchungen bei *Zuckerkranken. Die Wirkung einer vermehrten Kh-Zufuhr entspricht den Beobachtungen bei Fettsucht.* Zwar steigt bei allen Proben die CO_2-Abgabe deutlich an, aber in viel stärkerem Grade wird die O_2-Aufnahme erhöht und sinkt der RQ. *Die Abweichungen der Reaktionen von denen bei Stoffwechselgesunden liegt also in der Richtung des bei der Fettsucht erhobenen Befundes und gibt meiner Annahme, daß bei Fettsucht das Kh-Verbrennungsvermögen beeinträchtigt ist, eine weitere Stütze.*

Bei den Zuckerkranken sehen wir stets, bei den Fettsüchtigen mehrfach die O_2-Aufnahme steigen, wenn der Organismus entweder von außen durch die Zufuhr, oder von innen durch Moblisierung der Depots mit Kh überschwemmt wird. Eine Erhöhung der O_2-Aufnahme findet sich in erster Linie als Ausdruck einer vermehrten Fettverbrennung. Als Erklärung der hier mitgeteilten Tatsachen nehme ich an, daß im ganzen *auch bei Fettsucht mehr Kh verbrennt, wenn der Organismus mit Zucker überflutet wird.* Die erhöhte Zuckerverbrennung reißt nun auch zum Umsatz bereitliegendes Fett stärker in die Verbrennung mit hinein. Diese Annahme würde es verständlich machen, daß anfänglich der RQ niedrig bleibt und mitunter erst nach einigen Tagen ansteigt, wenn zu diesem späteren Termin der Kh-Umsatz relativ größer ist als der des Fettes. Die Verzögerung im Anstieg des RQ wäre in solchen Fällen nicht mit einer tatsächlichen, sondern nur mit einer scheinbaren Verminderung des Kh-Umsatzes verbunden[1]).

Ich glaube, durch die vorausgegangenen Erörterungen die Annahme gut gestützt zu haben, daß bei der Adipositas die Kh-Verbrennung beeinträchtigt ist. Außerdem wird die nahe Verwandtschaft dieser Stoffwechselstörung mit dem Diabetes noch besonders gut verständlich.

Schon früher fiel es einzelnen Untersuchern auf, daß Fettsüchtige bei ausreichender Kost zuweilen einen hohen RQ hatten. *Staehelin* und ebenso *Hausleiter* dachten an eine stärkere Kh-Verbrennung. Bei den RQ-Werten über 1 muß jedoch Fettbildung aus Kh und nicht Verbrennung angenommen werden. Die gleichen Befunde wurden bei der Mästung im Tierexperiment vielfach beschrieben (s. Einleitung).

Neben der Herabsetzung des Fettverbrennungsvermögens haben wir also als zweiten Grund, in Falle reichlicher Nahrungszufuhr, für die Entstehung der Fettsucht die vermehrte Umwandlung von Kh in Fett anzunehmen. Dieser Befund stimmt überein mit der Vermutung *v. Bergmanns*, der *v. Noorden* sich nicht verschließt.

[1]) Eine Variante ist die, daß nur *periodenweise* die zur Fettsucht führenden Stoffwechselstörungen auftreten. In der Zwischenzeit findet man dann *nicht* den hohen Nüchternwert des RQ bei Kh reicher Kost. Eine weitere Besonderheit ist die lokale starke Fettanhäufung an bestimmten Körperstellen.



Dadurch, daß diese Feststellungen sich nicht auf einige wenige Bestimmungen in kurzen Zeiträumen stützen, sondern hier in monatelangen Untersuchungsreihen mitgeteilt werden konnten, ist demnach der Stoffwechselvorgang, der zur Fettsucht führt, erklärt.

Im Mittelpunkt der Stoffwechselstörungen, um es nochmals zu wiederholen, steht die mangelhafte Kh-Verbrennung[1]).

Die wesentlichste Frage der vorliegenden Arbeit ist damit beantwortet. Im Anschluß daran sollen noch einige ergänzende Betrachtungen folgen.

2. *Blutdruckkurve und Stoffumsatz nach Suprarenininjektionen in ihrer gegenseitigen Beziehung.*

Als *Falta*, *Newburgh* und *Nobel* Adrenalin und Thyreoidin in ihrer Wirkung auf den Organismus untersuchten, fanden sie einen verschiedenen Effekt des Adrenalins auf den Blutdruck, der nach ihrer Annahme von der Konstitution der untersuchten Personen abhängig war. *Dresel* hat dann in ausgedehntem Maße Blutdruckmessungen in kurzen Zeiträumen nach Suprarenininjektionen geprüft und einen „vagotonischen" und „sympathikotonischen" Typ der Blutdruckänderungen beschrieben. *Bernstein* verglich die Blutdrucksteigerung des Adrenalins mit der Wirkung auf den Gaswechsel und fand keinen Parallelismus. Die Wirkung auf Herz und Gefäßapparat und die auf den Gaswechsel dissoziieren nach seinen Untersuchungen im Sinne von *Falta*, *Newburgh* und *Nobel*. *Bernstein* und *Falta* dagegen berichten später über vier untersuchte Personen, bei denen drei auf Suprarenin eine Steigerung der Wärmebildung und gleichzeitig auch des Blutdrucks und der Pulszahl aufwiesen, während im 4. Falle diese Reaktionen ausblieben. Sie nehmen an, daß die Steigerung der Wärmebildung und die der Herzaktion sowie der Gefäßreaktion in engem Zusammenhange ständen. Ich habe in den folgenden Kurven[2]) acht einschlägige Beobachtungen zusammengestellt, aus denen ebenfalls gewisse Beziehungen zwischen Blutdruckkurve und Verhalten des Gaswechsels hervorgehen. Fall 1 und 2 haben keine endogene Fettsucht, wohl aber Fall 3—5.

Der verschiedene Effekt des Suprarenins auf den Blutdruck ist in erster Linie von der Verschiedenheit der peripheren Widerstände abhängig, wie ich in meinen früheren Arbeiten über diesen Gegenstand ausführte. Sind die Widerstände hoch, so finden wir den steilen, sind sie gering, so finden wir den flachen Anstieg, oder es kommt sogar zu einem Abfall. Letzterer drückt aus, daß eine größere Menge Blut

[1]) Primär dürfte auch hier in Analogie mit meiner Auffassung der diabetischen Stoffwechselstörung der Transport des Brennmateriales abweichen.

[2]) Die Wiedergabe der Kurven muß unterbleiben.



aus dem arteriellen in den venösen Anteil des Kreislaufes geworfen wurde. Dadurch entsteht eine Senkung des arteriellen Blutdruckes. Als einen Dauerzustand fand ich eine geänderte Verteilung des Blutes — soweit man aus einem erniedrigten arteriellen und einem erhöhten venösen Druck, ohne vorherige Zufuhr von Suprarenin, eine solche schließen darf — bei Fällen von sog. Vagotonie. Das Suprarenin beeinflußt nicht nur den Blutdruck, sondern auch den Gaswechsel in verschiedener Weise. Aus den hier wiedergegebenen Kurven geht das deutlich hervor. Ist die Blutdruckkurve steiler, so steigt in den hier mitgeteilten Fällen der RQ. Bei flachem Verlaufe dagegen sinkt der RQ. Die von mir untersuchten Fettsüchtigen hatten nach Suprarenin eine flache Blutdruckkurve, und die CO_2-Ausscheidung war relativ oder absolut vermindert. Daher neigt der RQ in den nächsten Stunden zum Absinken.

Ich möchte mich mit der Feststellung dieser Tatsachen begnügen. Die Erklärung liegt möglicherweise in der von mir auch durch andere Untersuchungen festgestellten Beeinträchtigung des Kh-Umsatzes[1]).

3. *Die Reaktionen im Blutzuckergehalt morgens nüchtern bei Stoffwechselgesunden und bei Fettsucht.*

In der Einleitung wurde beschrieben, daß Traubenzucker und kleine Mengen von Suprarenin die morgendlichen Nüchternwerte des Blutzuckers am nächsten oder übernächsten Tage erheblich steigern. Ebenso steil wie der Anstieg ist der Abfall zum Ausgangswert (vgl. Abb. 1 Kurve 1, S. 271). In Kurve 3, S. 271 wird nach Suprarenin der Anstieg bei der zweiten Prüfung geringer und ist nach der dritten sehr klein, doch kommt es am 4. Tage zu einer nochmaligen späten Nachwirkung. Wie verhalten sich nun die Kranken mit Fettsucht? Betrachten wir zunächst den Fall 5. Nach 1 ccm Suprarenin ist der Anstieg erst am 4. Tage ein deutlicher. Traubenzucker wirkt nur sehr schwach. Die Verhältnisse liegen für das Suprarenin hier ähnlich wie bei der dritten Injektion der Kurve 3, S. 271. Die Blutzuckerreaktion kann auch völlig normal verlaufen, das beweist die Fettsüchtige, Fall 4. Eine ungewöhnlich lange Beobachtungsreihe bietet auch Fall 7. Am 5. X. 1921 veranlaßt der Traubenzucker in den nächsten Tagen ein Absinken des Blutzuckers. Das ist ganz ähnlich wie in Abb. 2 Kurve 5, S. 271. Bei einer Hyperglykämie ohne Zuckerausscheidung, wo wir ebenfalls nach einigen Tagen einen Abfall sehen. Am 10. V. 1921 steigt in Fall 7 später der Blutzucker.

[1]) Es ist bemerkenswert, daß *Franke* bei manchen Fällen von Fettsucht durch Belladonna eine günstige Einwirkung auf die Fettverbrennung erzielte. Klinisch sehen wir oft einen ähnlichen und nur zeitlich verschiedenen Effekt, wenn wir den Sympathicus mit Supr. reizen oder den Vagus mit Atropin lähmen. (Vgl. meine Arbeit über das Atropin.) Obige Befunde fordern dazu auf in dieser Richtung weitere Untersuchungen vorzunehmen.



Bei Fettsüchtigen kann die Blutzuckerreaktion in gleicher Weise verlaufen, wie beim Stoffwechselgesunden. Es ist jedoch nicht zu verkennen, daß der Anstieg mitunter verzögert eintritt oder daß es sogar zu einer gegenüber der Norm entgegengesetzte Wirkung kommt. In diesem Verhalten, das ich in einem Falle von Hyperglykämie und vereinzelt auch einmal bei Zuckerkrankheit antraf, drückt sich m. E. eine Störung des Kh-Stoffwechsels und zwar des Zuckertransportes aus.

4. *Einige Bemerkungen über die Flüssigkeitsbewegung bei Fettsucht.*

Fettsüchtige Personen neigen bekanntlich bei höherer Temperatur zur vermehrten Wasserabgabe (*Rubner*, *Schattenfroh*, *Broden-Wolpert*). Nicht selten klagen Adipöse auch ohne solche besonderen Veranlassungen über starken Durst. Ferner ist die extrarenale Wasserabgabe häufig erhöht (Iscovesco). In Fall 7 (vgl. auch Fall 4) konnte ich den Nachweis führen, daß bei Kh armer Kost die extrarenale Wasserabgabe bedeutend größer ist als bei Kh reicher. Im erstgenannten Falle ist das spezifische Gewicht des Urins höher bei relativ verminderter Urinmenge. Endlich scheint mir auch für eine Veränderung im Wasserhaushalt die hohe Konzentration des Blutes zu sprechen, soweit man dies aus der vermehrten Zahl der roten Blutkörperchen und dem Hb-Gehalt vermuten darf (vgl. *C. Bouchard*, *E. H. Kisch*, *I. Oertel*, *H. Poll* und die Angaben *v. Noordens*). Die sog. anämische Form der Fettsucht dürfte häufig auf Stauungserscheinungen im Kreislauf zurückzuführen sein. Nach meinen Ausführungen über die Beziehungen zwischen Kh-Transport und Flüssigkeitsbewegung in der Einleitung wäre zu schließen, daß die Störung im Kh-Stoffwechsel bei Fettsucht von einer solchen der Wasserverteilung und Bewegung begleitet bzw. hervorgerufen wird.

Es wären demnach bei der Fettsucht unter Umständen zweierlei Momente im Wasserhaushalt zu unterscheiden, nämlich eine, die auf die Stoffwechselstörung zu beziehen ist und sich u. a. in einer verstärkten extrarenalen Wasserausscheidung kennzeichnet; und eine zweite, die von der jeweiligen Kost abhängt, stärkere extrarenale Flüssigkeitsausscheidung bei fettreicher, Neigung zur Wasserretention bei Kh reicher Kost. Für beide Arten finden sich in dem Untersuchungsmaterial Belege.

5. *Wie verhält sich die Fettsucht zur Kh-Mast?*

In einer früheren Arbeit habe ich in Gemeinschaft mit *Leschke* über sehr lange Beobachtungen bei zwei Kranken berichtet, bei denen eine Mastkur vorgenommen wurde. Beide Kranke waren durch die Folgen eines Magenleidens auf das Äußerste abgemagert. Die Mastkur wurde vornehmlich durch reichliche Kh-Zufuhr, in beiden Fällen



übereinstimmend, ausgeführt. Die beiden Kranken reagierten jedoch hinsichtlich ihres Stoffwechsels ganz prinzipiell verschieden. Bei Fall 1 dieser Untersuchung blieb der RQ normal, er war mitunter eher niedrig. Das Gewicht stieg, zuweilen sprunghaft, infolge von Wasserretention, in die Höhe. Bei Fall 2 dagegen ließen die hohen Werte des RQ morgens nüchtern, eine starke Fettbildung aus Kh deutlich erkennen. Hier stieg das Gewicht viel langsamer. Dieser Unterschied ist sehr wichtig[1]). Auch bei Fettsucht ist in der Periode der Fettansammlung die Gewichtszunahme mitunter eine gleichmäßige, im Laufe von mehreren Jahren, seltener eine schnelle. Auf Suprarenin reagierte die erste Kranke, bezüglich des in kurzen Zeitabschnitten gemessenen Blutdrucks, nach der Methode von *Dresel*, „sympathikotonisch", die zweite „vagotonisch". Der Fall 2 verhielt sich wie ein Fettsüchtiger in der Zeit starker Fettablagerungen. Bei ihm wäre eine Fettsuchtsbereitschaft anzunehmen.

Auch sonst trifft man bei nicht Fettsüchtigen für kürzere oder längere Zeit eine solche Periode des Fettaufbaues bzw. eine Fettsuchtsbereitschaft im obigen Sinne. Bei der nahen Verwandtschaft im Verhalten des Stoffwechsels zwischen Fettsucht und Diabetes (vielleicht wird auch das Asthma chron. bronch. noch hierher gerechnet werden müssen sowie evtl. noch andere „vagotonische" Stoffwechseleinstellungen) ist es nicht verwunderlich, daß dies auch für die Zuckerkrankheit zutrifft. Selbst in schweren Fällen von Diabetes fand ich vorübergehend die Zeichen der Fettbildung aus Kh (vgl. Fall 3 und 4 der Arbeit von *Arnoldi* und *Kratter*). Zur weiteren Illustrierung sei noch ein einschlägiger Fall mit vorübergehender Zuckerausscheidung mitgeteilt. Es handelt sich um eine 46jährige Frau, 161 cm groß, 53 kg schwer. Die Kranke klagt über Schwächegefühl. Mit dem Urin werden anfangs 5,5 g, später weniger, zuweilen auch gar kein Zucker entleert. Das Gewicht schwankt während den Untersuchungen ziemlich erheblich, offenbar infolge Änderungen des Wasserhaushaltes. Trotzdem ist, aus dem Gaswechsel ersichtlich, eine Fettbildung aus Kh vorhanden. Die N-Bilanz ist stets positiv oder es besteht N-Gleichgewicht. Der RQ übersteigt den Wert von 1 meist mehr oder weniger beträchtlich.

Ich hebe nochmals die wichtigsten Punkte dieses Abschnittes hervor: die Fettsucht ist hinsichtlich der Stoffwechselvorgänge bis zu einem gewissen Grade vergleichbar mit der Kh-Mast bei Vagotonie. Die Kh-Mast verläuft nämlich bei verschiedenen Personen nicht gleichartig. Bei manchen Vagotonikern dagegen ist die Übereinstimmung deutlich. Diese Menschen haben eine Fettsuchtsbereitschaft hinsichtlich der Art, wie sie sich gegenüber einer reichlichen Zufuhr besonders von Kh verhalten.

[1]) Er beweist den engen Zusammenhang zwischen Wasserhaushalt und Kh-Stoffwechsel.



Datum	Red. Atem-vol. in d Min.	CO_2 in ccm	O_2 in ccm	RQ.	Urin-menge	sp. G.	Zucker i. Harn i. G.	N-Bilanz	Körper-gewicht in kg	Be-merkungen
27. IV.	10	342	293	1,160	700	1017	0,35	+1,0	51	mit der Kost
28. IV.	8,61	239	219	1,091	800	1021	0,25	+0,8	50	werden etwa
2. V.	7,45	216	141	1,525(?)	600	1031	0	+1,0	49,5	100 g Fett u.
3. V.	7,86	166	138	1,199	500	1020	0	+2,0	49,8	220 g Kh p.
4. V.	8,44	182	193	943	1800	1010	0	+0,9	50	dic. zugeführt
5. V.	9,43	272	227	1,195	1100	1012	0	+1,0	50	
6. V.	—	—	—	—	800	1019	0	+2,0	50,7	
7. V.	—	—	—	—	—	—	0	+1,5	50,9	

6. *Einige Bemerkungen zum Eiweißumsatz bei Fettsucht.*

Als man sich bemühte, mit Hilfe exakter Stoffwechselversuche die zweckmäßigste Form einer Entfettungsdiät in einer Beschränkung der Energiezufuhr herauszuarbeiten, wurde man frühzeitig auf das häufige Auftreten von Eiweißverlusten aufmerksam. *Moritz* beschrieb den Eiweißverlust bei der Milchkur, andere Autoren vor ihm und nach ihm sahen das Gleiche bei anderen Diätformen. Durch geschickte Auswahl der Nahrungsmittel, insbesondere aber durch eine allmählich steigende Muskelarbeit konnten *v. Noorden* und *Dapp*er den Fehler vermeiden. Ferner sei auf die zahlreichen Veröffentlichungen hingewiesen, die über die Bedingungen des Eiweißansatzes handeln. *K. Bornstein*, *W. Caspari*, *J. Kaup*, *W. Schumburg* und *N. Zuntz*, *Hirschfeld*, *Pecori* und viele andere bewiesen den günstigen Einfluß der Arbeit auf diesen Vorgang. Bei den in dieser Arbeit mitgeteilten Fällen 4 und 5 ist es nicht erstaunlich, daß vielfach eine negative N-Bilanz auftrat. Die Kost reichte nicht aus. Fall 7 dagegen verlangt eine gesonderte Besprechung. Obwohl dieser Kranke mit gutem Appetit reichlich aß, war auch hier häufig ein N-Verlust zu verzeichnen. Es handelt sich um einen Fettsüchtigen, bei dem durch Monate hindurch außerordentlich hohe Werte für den RQ gefunden wurden. Seine über Jahre hinaus in der Klinik verfolgte Gewichtskurve stieg langsam an. *Er ist an beiden Beinen gelähmt* infolge einer früheren akuten Poliomyelitis, bewegte sich aber auf einem mit den Händen getriebenen Krankenwagen ziemlich viel. Die *körperliche Bewegung* war im ganzen gegenüber der eines Gesunden *verringert*. Das mag es neben anderen, früher angeführten Gründen erklären, weshalb hier so besonders wenig Kh in den Muskeln verbrannte und andererseits viel Fett gebildet wurde. Die Gasanalysen gleichen denen bei der Mästung im Tierversuch und sind in dieser Art beim Menschen bisher noch nicht beschrieben worden. In Anlehnung an die Bedingungen einer vorteilhaft durchgeführten Entfettungskur, sowie denen bei Eiweißmast hat der starke



Ausfall an Muskelbewegung und damit an Kh-Umsatz bei diesem Kranken die Sparwirkung für Eiweiß nicht statt.

Für das N-Gleichgewicht ist nicht ein Minimum an Kh der Kost von solch außerordentlicher Wichtigkeit (vgl. auch die Angaben der Pädiater, *L. F. Meyer*, u. a.), sondern genauer gesagt ein Minimum an Kh-Verbrennung. Aus dem Beobachtungsmaterial ergeben sich folgende Schlußfolgerungen:

1. *Der Sparwert der Kh für den Eiweißumsatz, dessen obere Grenze von Wimmer auf 55% angegeben wird, kann sich nur dann entfalten, wenn Kh verbrennt, natürlich nicht bei Umwandlung in Fett oder Ablagerung in die Speicher.*

2. *Bei einzelnen schweren Fällen von Fettsucht ist der Sparwert der Kh infolge des Ausfalles an Kh-Verbrennung gering, und daher kommt es leichter zu einem N-Verlust.*

3. *Fett hat nach den Untersuchungen von Bartmann einen Eiweißsparwert von 7%. Nach meinen Beobachtungen möchte ich annehmen, daß auch dieser geringe Wert nur dadurch erzielt wird, daß die Fettzufuhr indirekt eine Steigerung der Kh-Verbrennung bei Stoffwechselgesunden veranlassen kann* (siehe Einleitung).

4. *Verstärkte Fett- und Kh-Zufuhr entwickeln eine größere Sparwirkung, als Kh allein* (vgl. Fall 7, 24. V. 1921).

5. *Offenbar ist ein gewisser Grad an Muskelbewegung unerläßlich notwendig für einen normalen Stoffumsatz.*

6. *Ob reichlich oder wenig Kraftstoffe zugeführt werden, stets bleibt bei einzelnen schweren Fällen von Fettsucht, die sich nicht genügend bewegen können, die Neigung zum Eiweißverlust.*

Der letzte Gesichtspunkt ist nicht nur für die Auffassung dieser schweren Fälle von endogener Fettsucht besonders wichtig, sondern er muß auch die ärztliche Behandlung beeinflussen. Das leichte *Ermüdungsgefühl*, die *Trägheit* und *Unlust zur Arbeit* sind als die *Folgen eines gestörten Kh-Stoffwechsels und nicht als die Ursachen einer sich entwickelnden Fettsucht aufzufassen.*

7. *Die Entwicklung von Fettsucht im Anschluß an Infektionskrankheiten.*

Häufig entwickeln sich schwere Formen von Fettsucht im Anschluß an eine Infektion, z. B. an eine Lues (Fall 6, bei *Hausleiter*, Fall 1, die Mitteilung von *Wagner* usw.). Gewöhnlich ist der Verlauf so, daß einige Zeit nach dem Überstehen einer Infektionskrankheit im Kindesalter oder auch bei Erwachsenen die Adipositas ziemlich plötzlich auftritt. Man gewinnt durchaus den Eindruck, daß hierbei basalmeningitische Prozesse mitspielen dürften. *V. Noorden* berührt ebenfalls schon diesen Punkt. Er hält eine geänderte Regulierung von seiten des Zentrums für die sympathischen und parasympathischen Nerven für

möglich. Die Befunde von *Brugsch, Dersel* und *Levy* bei Diabetes weisen in Analogie ebenfalls dahin.

Die Wirkung des Pituglandol, sowie die häufige Beteiligung der Sella turcica sz. Hypophyse, richtet unsere Blicke auch bei den Fällen von Fettsucht auf dieses Organ, bei denen die Erscheinungen einer Dystrophia adiposo-genitalis durchaus nicht vorhanden sind.

8. *Vergleich einiger Stoffwechselvorgänge bei Fettsucht mit denen bei Diabetes.*

Es ist eine alte Erfahrung, daß Fettsüchtige im Laufe der Zeit nicht selten gleichzeitig auch an Diabetes erkranken. Andererseits sind Diabetiker oft in gewissen Perioden ihres Lebens fettleibig. Diese klinische Beobachtung hat schon frühzeitig die allgemeine Anschauung aufkommen lassen, daß beide Stoffwechselvorgänge zueinander in Beziehung ständen. Auf die zahlreichen diesbezüglichen Literaturangaben kann ich hier nicht eingehen. Ich möchte nur das vorliegende Untersuchungsmaterial benutzen, um eine Reihe von wichtigen Stoffwechselvorgängen bei beiden Erkrankungen zu vergleichen. Im allgemeinen sind alle Ausfallserscheinungen bei Diabetes viel schwerer als bei Fettsucht. Ich brauche diesen Hinweis daher bei den einzelnen Punkten nicht zu wiederholen.

Die Kh-Verbrennung ist bei beiden Erkrankungen herabgesetzt und diese Störung beherrscht das ganze Krankheitsbild. Die Fettsüchtigen „verlieren" den Zucker nach innen, ebenso wie ihn die Zuckerkranken ungenutzt nach außen abgeben. Die wichtigsten anderen Erscheinungen leiten sich von dem Ausfall an Kh-Verbrennung ab. Darauf will ich nunmehr eingehen:

1. Die *Sparwirkung* durch die Kh-Verbrennung *auf den Eiweißumsatz* ist, entsprechend dem mehr oder weniger großen Ausfall zuweilen vermindert.

2. Die *Neigung zur Muskelschwäche* und Herzmuskelinsuffiziens ist zum großen Teil darauf zurückzuführen.

3. Die *Störung des Wasserhaushaltes* (und wahrscheinlich auch des Salzhaushaltes) hat enge Beziehungen zum Kh Umsatz.

Auf den letzten Punkt muß ich etwas näher eingehen: In der Einleitung hob ich hervor, daß eine Beeinträchtigung des normalen Kh-Transportes nicht nur auf die Höhe des Blutzuckergehaltes, sowie Größe und Art der Verbrennungsprozesse einen starken Einfluß ausübt, sondern auch den Wasserhaushalt in Mitleidenschaft zieht. Daß bei Diabetes der Transport der Kh vom Blute in die Gewebe behindert ist, bedarf noch weiterer Beweise. Ich nehme eine solche Störung als wahrscheinlich an. Bekanntlich ist *Schmiedeberg* in einer seiner letzten Arbeiten ebenfalls bei der Erklärung der Vorgänge bei Zuckerharnruhr



von dem gleichen Gesichtspunkt ausgegangen. *Schmiedeberg* glaubte, daß das Zuckermolekül derart verändert würde, daß es für den Muskel und die Gewebe unpassierbar wird. An sich kommt es auf das Gleiche heraus, ob eine solche Änderung des Zuckermoleküls vorliegt oder ob sich die Durchlässigkeit der Gewebe selbst verringert [1]), was meiner Auffassung näher liegt. Die Folgen sind in jedem Falle Blutzuckerstauungen sc. Hyperglykämie.

Die enge Bindung des Kh mit seinem Lösungsmittel, dem Wasser, veranlaßt, daß auch das Wasser den Körper verläßt, ohne seiner Stoffwechselaufgabe genügt zu haben, sofern dies auch der Zucker tut. Daraus erklärt sich der heftige *Durst*, wenn das Wasser gewissermaßen „an den Geweben vorbeifließt", ohne in genügender Weise in sie einzudringen [2]). Bei Fettsucht möchte ich ebenfalls den mitunter heftigen Durst nicht restlos auf die Beeinflussung der physikalischen Wärmeregulation beziehen, sondern auch auf die übermäßige Abwanderung von Kh in die Fettlager und den dadurch beeinflußten Wasserhaushalt, wobei vielleicht Störungen der Tätigkeit der wasserregulatorischen Zwischenhirnzentren (*Leschke*) anzunehmen sind.

Wird bei Fettsucht der Transport des Zuckers in die Gewebe, entsprechend der hier gemachten Annahme, für Zucker verschlechtert, so tritt eine Zuckerharnruhr als Komplikation hinzu. Bei Fall 2 der erwähnten Arbeit von *Leschke* und mir lassen sich die Zeichen einer Fettsuchtsbereitschaft finden. Der Blutzuckergehalt lag mit 0,12% an der oberen Grenze der Norm und war doppelt so hoch wie der bei Fall 1, welcher auf 0,06% eingestellt war. Bei Fall 2 bestand demnach neben der Fettsuchtsbereitschaft wohl auch eine Bereitschaft zur Zuckerkrankheit. Dafür sprach ferner auch eine verminderte Kh-Toleranz.

4. Der starke Hunger ist z. T. auf den ungenügenden Nutzeffekt der mangelhaften Kh-*Verbrennung* zurückzuführen.

5. Sobald der Körper mit Zucker von außen oder innen überflutet wird, setzt offenbar zunächst eine höhere Fettverbrennung neben einer nur wenig größeren Kh-Verbrennung ein. Das gilt nicht nur für die Fälle von Fettsucht, die unterernährt sind, sondern auch für die in gutem Ernährungszustand.

6. Es besteht bei manchen Fällen von Fettsucht und Diabetes eine vagotonische Blutdruckreaktion nach Suprarenin und eine vagotonische Stoffwechsellage, d. h. verminderte Kh-Verbrennung, scheinbar verzögerte Stoffwechselsteigerung nach Kh-Zufuhr, hoher RQ bei ausreichender Kost usw.

Auf Grundlage dieser Vorstellungen schon, die auf Vollständigkeit

[1]) Bzw. ob der zuckerhaltige Flüssigkeitsstrom von seinem normalen Lauf abgedrängt wird.

[2]) Bzw. wenn die Strömungsrichtung abweicht.



keinen Anspruch machen, ist die enge Verwandtschaft der Stoffwechselstörung bei Diabetes und Fettsucht bewiesen. Inwiefern sie sich unterscheiden, bedarf hier keiner Erörterung.

In dieser Arbeit wird vorausgesetzt, daß der Umsatz an den Stätten der Verbrennung selbst nicht verändert ist. Irgendwelche zwingende Beweise dafür liegen auch in der Literatur nicht vor.

Schlußbemerkungen.

Nur ein Teil des gesamten Stoffwechselproblems gelangt hier zur Besprechung, insbesondere die Erklärung der Stoffwechselvorgänge, die zur Fettsucht führen. Nicht näher eingegangen wird auf die Frage, von welchen Zentren aus die Erkrankung ihren Ausgang nimmt und ebensowenig eine Reihe von Einzelfragen, wie z. B. das Verhalten der endokrinen Drüsen.

Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Arbeit.

Der Blutzuckerspiegel morgens nüchtern ist, wie ich bereits an anderer Stelle hervorhob und nur dann konstant, wenn in den vorausgegangenen Tagen eine etwa gleiche Kost gereicht wurde und keinerlei wesentliche Einwirkungen körperlicher oder seelischer Art vorhergingen.

Es wird als wahrscheinlich angenommen, daß für die Einstellung des Blutzuckergehaltes nicht nur die Größe des Zuflusses, sondern in ebenso und mitunter noch stärkerem Grade die des Zuckerabflusses aus dem Blute, durch Aufnahme von Zucker in die Gewebe, maßgeblich sei. Das gilt vor allem für die *Hyperglykämie*. Ein *Hindernis für die Zuckeraufnahme durch die Gewebe* könnte sich dadurch einstellen, daß, wie *Schmiedeberg* es annahm, das Zuckermolekül andere Eigenschaften annimmt, andererseits könnten aber auch die Gewebe selbst betroffen sein durch Änderung der Durchlässigkeit der Grenzflächen der Zellen oder durch abweichende Flüssigkeitsbewegungen[1]). Letzteres wird hier als wahrscheinlich angenommen. Ist die Aufnahme des Zuckers in die Gewebe und seine Verbrennung nicht gestört, dagegen der Zuckerzufluß verringert, so entsteht Hypoglykämie.

Man kann durch eine Reihe von fortlaufenden Bestimmungen morgens nüchtern die Änderungen des Blutzuckergehalts nach bestimmten Einflüssen gut verfolgen. Traubenzucker und Suprarenin verhalten sich in ihrer Nachwirkung auf die nächsten Tage nahezu übereinstim-

[1]) Es wird hier eine neue *Theorie für den Diabetes mellitus* aufgestellt. Maßgeblich ist eine primäre Störung des Mineralstoffwechsels und eine davon abhängige sekundäre Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Der Zucker gelangt infolge Behinderung des Transportes nicht an die Stätten der Verbrennung.



mend. In den Fällen von Fettsucht besteht eine deutliche Neigung zu einer abweichenden Blutzuckerreaktion auf die genannten Einwirkungen. Der Blutzuckergehalt wird nämlich in den nächsten Tagen mitunter vermindert, anstatt zu steigen. Einen solchen Abfall traf ich sonst bei Fällen mit Hyperglykämie. Dies sowohl, wie ein mitunter beobachteter verspäteter Blutzuckeranstieg deutet bereits auf ein geändertes Verhalten des Kh-Stoffwechsels bei Fettsucht hin.

Das Verhalten des Gaswechsels bei Kh-Zufuhr ist davon abhängig, wieviel Material an die Stätten der Verbrennung gelangt, in Fett umgesetzt oder als Glykogen abgelagert wird. Ein RQ über 1 deutet auf Fettbildung aus Kh. Derartige Werte finden sich in der Literatur häufig bei Untersuchungen am Tier zur Zeit der Mast. Viel seltener sind sie beim Menschen beschrieben worden. Der sichere Nachweis, daß sie auch beim Menschen immer wieder, in monatelang durchgeführten Untersuchungen vorkommen, konnte hier zum erstenmal geführt werden.

Es wird über Stoffwechseluntersuchungen bei einer Reihe von Fettsüchtigen berichtet und die Wirkung geringer, sowie reichlicher Nahrungszufuhr auf Fettsüchtige für die Dauer von mehreren Wochen beschrieben. Wie zu erwarten war, verhält sich der Gaswechsel in beiden Fällen völlig verschieden.

Neben den fortlaufenden Stoffwechseluntersuchungen sind noch besondere Einzelbeobachtungen über die Wirkung von Suprarenin, Fettzufuhr, Pituglandol und Caseosan durchgeführt worden, ferner in zahlreichen Beispielen der Einfluß des Traubenzuckers auf den Gaswechsel dargestellt worden. In einigen Fällen werden Angaben über den Wasserhaushalt gemacht und namentlich die Wirkung einer Kh-reichen Kost von der einer fettreichen, unterschieden. In einigen Tabellen sind fortlaufende Aufzeichnungen über die N-Bilanz eingetragen.

Es gelingt unter Berücksichtigung aller Beobachtungsdaten für die Fettsucht folgende Feststellungen zu machen: Im Mittelpunkt der Störung steht die Herabsetzung der Kh-Verbrennung, ohne daß wie bei Zuckerkranken Hyperglykämie vorhanden ist. Die Fettverbrennung wird von der der Kh als im weitgehendstem Maße abhängig angenommen. Bei reichlicher Nahrungszufuhr tritt für kürzere oder längere Zeit eine stärkere Fettbildung aus Kh hinzu.

Rein stofflich, qualitative und nicht energetisch quantitative Momente geben den Ausschlag für die krankhafte Fettablagerung.

Die früher als typisch für Fettsucht angesehene Verzögerung der Stoffwechselsteigerung nach Nahrungsaufnahme, für die jedoch bereits eine Reihe von Ausnahmen festgestellt wurden, mag mit der hier nachgewiesenen Abweichung im Verhalten des Gaswechsels identisch sein.



Es wurde jedoch nicht die Änderung der Energiebildung, sondern die des Ablaufs des Stoffumsatzes hervorgehoben.

Hinsichtlich der Flüssigkeitsbewegung liegt, namentlich bei fettreicher Kost, die Neigung zur extrarenalen Wasserausscheidung vor.

Die Fettsüchtigen verhalten sich im Stoffwechsel wie bestimmt stigmatisierte Personen (vagotonische) während einer Kh-Mast.

Bei einzelnen Fettsüchtigen kommt es trotz reichlicher Nahrungszufuhr zuweilen zu einer negativen N-Bilanz. Es wird dafür die ungenügende Kh-Verbrennung und der Ausfall der Sparwirkung durch die Kh verantwortlich gemacht. Für den normalen Stoffumsatz bedarf es eben nicht nur eines Minimums an Kh der Kost, sondern eines solchen an Kh-Verbrennung. Letztere ist vor allem an die Muskeltätigkeit gebunden. Daher ist es verständlich, daß Kranke mit Fettsucht, die noch dazu aus irgendeinem Grunde z. B. eine Lähmung gehindert sind, sich körperlich zu bewegen, leichter eine negative N-Bilanz aufweisen als andere. Ein typisches Beispiel wird angeführt.

Die Trägheit und das leichte Ermüdungsgefühl der Fettsüchtigen wird als die Folge und nicht als die Ursache der Stoffwechselstörungen aufgefaßt.

Häufig entsteht eine Fettsucht einige Zeit nach dem Auftreten einer Infektionskrankheit, z. B. Lues.

Endlich wird das Verhalten von Fettsüchtigen und Zuckerkranken im Stoffwechsel miteinander verglichen. Die Verwandtschaft der beiden Krankheitsbilder drückt sich in der Verminderung der Kh-Verbrennung aus, die für beide zutrifft und mit ihren Folgen das wesentlichste Moment dieser Stoffwechselkrankheiten ausmacht.

Stets werden die engen Beziehungen des Kh-Stoffwechsels zu dem Verhalten des Wasserhaushaltes hervorgehoben. Das Problem des übermäßigen *Durstes* bei manchen Krankheitszuständen wird darauf zurückgeführt, daß nicht nur der Zucker daran gehindert ist, an die Stätten des Umsatzes zu gelangen, sondern mit ihm zugleich auch sein Lösungsmittel, das Wasser. Es fließt dann das Wasser an den Geweben vorüber, ohne in genügender Menge in sie einzudringen und verläßt den Körper, bevor es seine Aufgabe im Stoffhaushalt erfüllt hat.

Es wird hier bezüglich der mitgeteilten Störungen kein Unterschied zwischen den verschiedenen Formen der endogenen Fettsucht gemacht und auch für die sog. exogene angenommen, daß die gleichen primären Störungen, zum wenigsten in der Art einer Fettsuchtsbereitschaft, vorliegen und der ungenügende Nutzeffekt bei dem Umsatz der Nahrungsstoffe (mangelhafte Kh-Verbrennung) für viele Fälle den starken Hunger und die entsprechend hohe Nahrungsaufnahme erklärt. Zufuhr, Transport und Umsatz der Nahrungsmittel sind scharf zu trennen. Es wird auf *Transportstörungen* hingewiesen. Diese sind wesentlich bei



dem Diabetes mel., ebenso bei anderen Stoffwechselkrankheiten und vielleicht auch bei der Fettsucht.

Anmerkungen: Wir begegnen in dieser Arbeit mehrfach zwei verschiedenen Formen bezüglich des Verhaltens des Stoffwechsels. Weiteres Material findet sich in meinen früheren Arbeiten. Mangels einer besseren Bezeichnung seien die beiden Formen vagotonische und sympathikotonische Stoffwechsellage genannt[1]). Dieser Unterscheidung kommt eine allgemeine Bedeutung zu. Ich will deshalb die wesentlichsten Merkmale zusammenfassen.

Die *vagotonische Stoffwechsellage* ist ausgezeichnet durch eine gewisse Beeinträchtigung des Kh-Verbrennungsvermögens, durch Neigung zu hohen RQ-Werten bei reichlicher Kh-Zufuhr (Bereitschaft also zur Zuckerkrankheit bzw. Fettsucht). Nach Nahrungsaufnahme kommt es zuweilen zu einer Verzögerung des Umsatzes, die in Wirklichkeit darauf beruht, daß primär die Kh weniger schnell verbrennen. Bei der Mästung steigt das Gewicht langsam an und wird reichlich Fett gebildet. Nicht selten ist die N-Bilanz negativ, nicht infolge zu geringer Nahrungszufuhr, sondern durch die mangelhafte Kh-Verbrennung. Der arterielle Druck ist oft niedrig, der venöse erhöht, die Blutdruckkurve nach Suprarenin flach. Mitunter kann der Blutzuckergehalt hoch liegen. Seelische Depression findet sich häufig.

Die *sympathikotonische Stoffwechsellage* kennzeichnet sich durch eine rasche Kh-Verbrennung, einen niedrigen RQ, mitunter niedrige Blutzuckerwerte, rasche Reaktionen des Gaswechsels und Blutzuckers bei Überflutung des Organismus mit Zucker, sprunghafte Gewichtserhöhung bei Kh-Mästung, d. h. Wasserretention, normalen arteriellen und venösen Druck, plötzlicher und steiler Blutdruckanstieg nach Suprarenin. Die Stimmungslage dieser Personen ist oft sanguinisch.

Es handelt sich bei diesen beiden Formen um einen individuellen Faktor (vgl. *F. Kraus*, Die Pathologie der Person). Auf Nahrungszufuhr, Medikamente, sicher ebenso auch auf Infekte, Erregungen usw. reagieren diese Personen an sich charakteristisch, aber durchaus verschieden, je nachdem sie auf die eine oder andere Stoffwechsellage eingestellt sind. Man kann offenbar, z. B. durch Zufuhr von Calcium, aus der vagotonischen eine sympathikotonische Stoffwechsellage herstellen. Beiden gemeinsam ist eine Störung im Verhalten des vegetativen Nervensystems (*Fr. Kraus*).

[1]) Zur Erkennung solcher Stoffwechsellagen bedarf es auch der CO^2-Bestimmung und des RQ.



Literatur.

Arnoldi, W., Zur Phys. u. Pathol. d. Kohlenhydratstoffwechsels. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1921, S. 282. — *Arnoldi, W.*, Nachwirkungen geringfüg. Einflüsse auf d. Stoffwechsel d. nächsten Tage. Zeitschr. f. klin. Med. 1921. — *Arnoldi, W.* und *Kratter*, Das Verhalten der Wärmeproduktion bei Diabetes mellitus. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **22**. 1921. — *Arnoldi, W.* und *Leschke*, Der Einfluß der aus endokrinen Drüsen hergestellten Präparate und des Supr. auf den Gaswechsel. Erscheint in der Zeitschr. f. klin. Med. — *Arnoldi, W.*, Über die Änderungen des Wasserhaushaltes der Organismen und seine Folgen auf die Zusammnsetzung des Blutes und des Blutdrucks. Fol. haematol., Orig., **27**. 1921. — *Arnoldi, W.*, Veränderungen des Blutes nach Nahrungsaufnahme. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **21**, H. 1. — *Arnoldi, W.*, Über den Druck im Venensystem. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 1. — *Arnoldi, W.*, Die klinische Untersuchung des Kreislaufs im Vergleich mit den Modellversuchen von Baschs. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 40. — *Athanasius*, Über den Respirationswechsel des Frosches in den verschiedenen Jahreszeiten. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **79**, 400. 1900. — *Bang, I.*, Der Blutzucker. Wiesbaden 1913. — *Bartmann*, Über den Sparwert des Fettes. Zeitschr. f. Biol. **58**, 375. 1912. — *Baumgart, G.* und *M. Steuber*, Zur Frage der Fettbildung aus Kohlenhydrat beim Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**, 241. 1920. — *Benedikt*, Der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Stoffwechsel. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **110**, 154. 1913. — *Benedikt* und *Higgens*, The influence of varyng amounts of carbohydrats in the diet. Americ. Journ. of physiol. **30**, 217. 1912. — *Bergmann, v.*, Die Fettsucht in Oppenheimers Handbuch der Biochem. Bd. IV, II. Hälfte, S. 208. 1910. — *Bergmann, v.*, Das Problem von der Herabsetzung des Umsatzes bei Fettsucht. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 14. — *Bergmann, v.*, Der Stoff- und Energieumsatz beim infant. Myxödem und Adip. univ. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **5**, 646. 1909. — *Bergmann, v.* und *Castor*, Beiträge zur Frage der Umsatzminderungen und -mehrungen in ganzen Tagesversuchen. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **10**, 339. 1912. — *Bernstein, S.*, Studien über die Wirkung einzelner Blutdrüsenextrakte, insbes. auf den respir. Stoffwechsel. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **15**, 86. 1914. — *Bernstein, S.* und *Falta*, Respir. Stoffwechsel- und Blutzuckerregulation. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **125**, 233. 1918. — *Bernstein, S.* und *Falta*, Besteht bei Diab. mell. eine Steigerung der Zuckerbildung oder eine Störung des Zuckerverbrauches? Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**, 1. 1918. — *Bernstein, S.* und *Falta*, Über den Einfluß der Ernährungsweise auf den Ruhenüchternumsatz bei normalen und diabetischen Individuen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **120**, 95. 1916. — *Bertelli, Falta* und *Schweeger*, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. **71**, 23. — *Bleibtreu*, Fettmast und resp. Quotient. Pflügers Arch. f. f. d. ges. Physiol. **85**, 345. 1901. — *Bock* und *Hoffmann*, Experimentelle Studien über Diabetes. Berlin 1874. — *Bornstein*, Eiweißmast und Muskelarbeit. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **83**, 540. 1901. — *Bornstein*, Untersuchungen über die Atmung Geisteskranker. Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **24**, 392. 1908. — *Bornstein*, Stoffwechselpsychosen. 1907. — *Bornstein* und *v. Gartzen*, Über den resp. Stoffwechsel bei stat. Arb. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **109**, 629. 1905. — *Bozenraad*, Über den Wassergehalt des menschlichen Fettgewebes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **103**, 120. 1911. — *Bouchard*, Les maladies par ralantissement de la nutrition. Paris 1890. — *Brazol, v.*, Du Bois. Raymonds Arch. 1884, S. 211. — *Brodin-Wolpert*, Resp. Arbeitsversuch bei wechselnder Luftfeuchtigkeit. Arch. f. Hyg. **39**, 298. 1901. — *Brugsch, Bresel* und *Levy*, Stoffwechselneurologie d. Med. obl. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1920. — *Brugsch, Bresel* und *Levy*, Exp. Beiträge zur zentralen Regulierung des Zuckerstoffwechsels in der Med. obl.; 1921 dgl. — *Bürger*, Wirkung der Arbeit auf den Zuckergehalt des menschlichen Blutes.



Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **5**, 125. 1917. — *Caspari*, Eiweißumsatz und -Ansatz bei der Muskelarbeit. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **83**, 509. 1901. — *Cohnheim*, Allgemeine Pathologie. Leipzig 1877. — *Dapper*, Stoffwechsel bei Entfettungskuren. Zeitschr. f. klin. Med. **23**, 113. 1893. — *Dresel, K.*, Die Blutdruckveränderungen nach Adrenalininjektionen usw. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 35. — *Dresel, K.*, Die Blutdruckwirkung des Adrenalins. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 44; ferner Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **22**. 1921. — *Dresel, K.* und *D. Levy*, Die zerebralen Veränderungen bei Diab. mellitus usw. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 27, S. 739 und Kongr. f. inn. Med. 1921. — *Donath*, Über den Einfluß der Nebennierenexstirpation und den des Supr. auf die Blutkonzentrationen der Katze. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **77**, 1. 1914. — *Ebstein*, Vererbbare cellull. Stoffwechselkrankheiten. Festschr. f. König. Stuttgart 1902. — *Embden*, Bemerkungen auf dem Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1921. — *Falta* und *Gigon*, Über den Einfluß N-freier Energieträger auf die zeitliche Verlängerung der Zersetzung. Biochem. Zeitschr. **13**, 267. 1908. — *Falta* und *Priestley*, Beiträge zur Regulation von Blutdruck und Kohlenhydratstoffwechsel usw. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 47. — *Falta*, *Newburg* und *Nobel*, Über die Beziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 97. 1911. — *Franke*, Die Belladonna in der Behandlung der Fettleibigkeit. Med. Klinik 1913, Nr. 25. — *Freund* und *Marchand*, Über Blutzucker und Wärmeregulation. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **88**, 216. 1920. — *Gierke*, Zum Stoffwechsel des Fettgewebes. Dtsch. pathol. Ges. 1908, S. 182. — *Gigon*, Über den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Stoffwechsel. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **140**, 509. 1911. — *Goetsch*, *Cushing*, *Jacobson*, Carbohydrate, tolerance a. the poster. lobe o. the Hypoph. cerbri. Bull. of Johns Hopkins hosp. **12**, 165. 1911. — *Graefe, E.*, Beiträge zur Kenntnis der Stoffwechselverlangsamung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **102**, 15. 1911. — *Graefe, E.*, Die Wirkung einer längeren überreichlichen Kohlenhydratkost ohne Eiweiß auf den Stoffwechsel bei Menschen und Tier. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **113**. 1914. — *Grafe, E.*, Zur Pathologie und Therapie der sog. konst. Fettsucht. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 40. 1920. — *Grafe, E.* und *Koch*, Über den Einfluß langdauernder starker Unterernährung auf die Intensität der Verbrennungen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 564. 1912. — *Grote*, Über die Beziehungen der Muskelarbeit zum Blutzucker. C. Marhold Verlag. Halle a. S. 1918. — *Hanriot*, Sur l'assimilation des hydr. de carbone. Cpt. rend. 1892, S. 371. — *Hausleiter*, Über den Gaswechsel verschiedener Formen von Fettsucht. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. **17**, 413. 1915. — *Hari*, Einfluß des Adrenalins auf den Gaswechsel. Biochem. Zeitschr. **38**, 2. — *Hedinger*, Über Entfettungskuren durch reine Milchdiät. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**, 328. 1909. — *Hirschfeld, F.*, Die Behandlung der Fettleibigkeit. Zeitschr. f. klin. Med. **22**, 142. 1893. — *Hirschfeld, F.*, Über den Eiweißverlust bei Entfettungskuren. Berl. klin. Wochenschr. 1894, S. 621. — *Hofmeister*, Über Resorption und Assimilation der Nahrungsstoffe. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **26**, 355. 1890. — *Jaquet* und *Svenson*, Zur Kenntnis des Stoffwechsels bei Fettsuchtindividuen. Zeitschr. f. klin. Med. **41**, 375. 1900. — *Iscovesco*, Hydros. et Hydroph. Semana med. 1912, Nr. 25, S. 289. — *Kisch*, Die Fettleibigkeit. Stuttgart 1888. — *Kraus, Fr.*, Einfluß von Krankheiten auf den respir. Gaswechsel. Zeitschr. f. klin. Med. **22**, 587. 1893. — *Kraus, Fr.*, Die allgem. und spez. Pathologie der Person usw. Leipzig 1919. — *Kraus* und *Suiner*, Biochem. Zeitschr. **66**, 56. 1914. — *Landergreen*, Skandinav. Arch. f. Physiol. **6**, 127. — *Leschke*, Zur klinischen Pathologie des Zwischenhirns. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 35, 36; Zeitschr. f. klin. Med. **87**. 1918. — *Liljestrand*, Über die Größe der CO_2-Abgabe. Skandinav. Arch. f. Physiol. **33**, 171. 1916. — *Loewy* und *Hirschfeld*, Betrachtungen über das Minimum des Erhaltungsumsatzes, ein Beitrag zur Frage der konst. Fettsucht. Dtsch. med. Wochenschr. 1910, S. 1794. — *Maclord-*



Pearce, Americ. Journ. of physiol. **32**, 189. 1913; **33**, 378. 1914. — *Magnus-Levy*, Über die Größe des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einfluß der Nahrungsaufnahme. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **55**, 1. 1893. — *Magnus-Levy*, Untersuchung über die Schilddrüsenfrage. Zeitschr. f. klin. Med. **33**, 302. 1897. — *Magnus-Levy*, Der Einfluß von Krankheiten auf den Energiehaushalt im Ruhezustand. Zeitschr. f. klin. Med. **60**, 177. 1906.; ferner in v. Noordens Handbuch d. P. d. St. — *Matthes*, Fettleibigkeit und Entfettungskuren. Ergebn. d. inn. Med. **13**, 82. 1914. — *Meyerhoff*, Über die Atmung des Froschmuskels. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **175**, 20. 1919; **182**, 232. 1920; **185**, 11. — *Mimachi* und *Weinland*, Beobachtungen am Igel in der Periode der Nahrungsaufnahme. Zeitschr. f. Biol. **55**, 1. 1911. — *Minkowski*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **21**, 41. 1886; **31**, 85. 1893. — *Moritz*, Über Entfettung durch reine Milchkuren. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 30, S. 1569. — *Müller, Fr.*, Einige Fragen des Stoffwechsels und der Ernährung. Volkmanns Vortr. 1900, Nr. 272. — *Noorden, v.*, Handbuch der Pathologie und des Stoffwechsels. Berlin 1907. — *Noorden, v.*, Die Fettsucht. Wien 1900 bzw. 1910. — *Noorden, v.* und *Dapper*, Über den Stoffwechsel fettleibiger Menschen bei Entfettungskuren. Berl. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 24. — *Noorden, v.* und *Salomon*, Handbuch der Ernährungslehre. Bd. I. Berlin 1920. — *Oertel*, Allgem. Therapie d. Kreislaufst. Leipzig 1884. — *Patterson-Starling*, Journ. of physiol. **47**, 137. 1913. — *Pecori Sulla*, Alimentazione exces. Ann. d'ig. **6**, 483. 1896; zit. nach *v. Noorden*. — *Pembrey*, Journ. of physiol. **29**, 269. 1903; **27**, 407.; **31**, 320. — *Pembrey* and *Springs*, Journ. of physiol. 1904. — *Peritz*, Beitrag in *Kraus-Brugsch*. — *Porges*, *Starling*, Journ. of physiol. **47**, 137. 1913; Über den respir. Quotienten nach Ausschaltung der Leber. Biochem. Zeitschr. **27**, 131. 1910. — *Poll*, zit. nach *v. Noorden*. — *Reach*, Stoffwechsel an einem fetts. Knaben. Festschrift für Salkowski, Beitr. z. wissensch. Med. u. Chemie. Hirschwald. Berlin 1904 — *Regnault-Reiset*, zit. nach *v. Noorden*, Die Fettsucht. — *Rolley, D.*, Arch. f. klin. Med. **105**, 494. 1912. — *Rubner, M.*, Die Beziehungen der atm. Feuchtigkeit zur Wasserabgabe. Arch. f. Hyg. **11**. 1891. — *Rubner, M.*, Die Gesetze des Energieverbrauchs. 1902. S. 125. — *Rubner, M.*, Beiträge zur Ernährung im Knabenalter mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht. Berlin 1902. — *Scaffidi*, Über die Veränderung des Gaswechsels nach Ausschaltung des Leberkreislaufs. Biochem. Zeitschr. **14**, 156. 1908. — *Seegen*, Die Zuckerbildung im Tierkörper usw. Hirschwald. Berlin 1890. — *Schattenfroh*, Respirationsversuche an einer fettleibigen Versuchsperson. Arch. f. Hyg. **38**, 93. 1900. — *Schittenhelm*, Zur Frage der NH_3-Ausscheidung im menschlichen Urin. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**, 517. 1903. — *Schumburg-Zuntz*, Studien zur Physiologie des Marsches. Berlin 1901. — *Speck*, Physiologie des menschlichen Atems. Leipzig 1892 und Asher-Spiro, Ergebnisse. Bd. II. — *Staehelin*, Der respiratorische Stoffwechsel eines Fettsüchtigen. Zeitschr. f. klin. Med. **65**, 425. 1908. — *Stüve*, Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel. Arb. a. d. städt. Krankenh. zu Frankfurt a. M., Festschr. 1896, S. 44. — *Tannhauser-Pfitzer*, Über exper. Hyperglykämie usw. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2155. — *Thiele-Nehring*, Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel usw. Zeitschr. f. klin. Med. **30**, 41. 1896. — *Voit-Korkunoff*, Zeitschr. f. Biol. **32**, 118. — *Veczar*, Ist die Leber zur Kohlenhydratverbrennung unerläßlich? Biochem. Zeitschr. **34**, 63. 1911. — *Waldvogel*, Zur Pathogenese der Fettsucht. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **89**, 342. 1907. — *Weiß, S.*, Über die Bedeutung des respiratorischen Quotienten bei forcierter Atmung usw. Biochem. Zeitschr. **101**, 7. 1920. — *Zuntz-Cohnstein*, Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch von Blut und Gewebe. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 303. 1888.



(Aus der I. med. Klinik der Charité-Berlin [Direktor: Geh. Rat. *W. His*].)

Beobachtungen und Untersuchungen am schweißlosen Individuum.

Von
Dr. Werner Siebert.

(Eingegangen am 9. März 1922.)

Die Intensität, mit der die einzelnen Individuen auf schweißerzeugende Einwirkungen reagieren, schwankt innerhalb ziemlich weiter Grenzen. Über diese hinaus existieren nicht wenig Fälle, bei denen das Zuviel oder das Zuwenig der Schweißabsonderung nicht mehr in die physiologische Variationsbreite gehört und als pathologisch anzusehen ist. Von der pathologisch mangelhaften bzw. mangelnden Sekretion des Schweißes soll in folgendem die Rede sein.

Die Ursache für die Unter- bzw. Afunktion der Schweißdrüsen ist nicht einheitlich. Im wesentlichen tritt die Anomalie auf: als Folgezustand von Erkrankungen der Haut, als Folge von nervösen Störungen, als Begleitsymptom von Vergiftungen und schweren allgemeinen Erkrankungen — wobei hier nicht entschieden werden soll, wie weit in den unter dieser Rubrik genannten Fällen es sich nicht auch um eine Beteiligung einer nervösen Komponente handelt — und schließlich als Effekt einer Entwicklungsstörung.

Von Erkrankungen der Haut bzw. deren Folgen ist die Narbe die bekannteste, in deren Bereich es deswegen zu einer Anhidrosis kommt, weil nach dem Untergange der Schweißdrüsen diese nicht neugebildet, sondern durch Bindegewebe ersetzt werden. Auch bei der idiopathischen progressiven Hautatrophie ist Verlust der Schweißsekretion in den befallenen Bezirken beobachtet worden (*Neumann*). Von der Ichthyosis ist bekannt, daß sie in schweren Fällen ein mehr oder minder völliges Fehlen der Schweißproduktion zu erwirken imstande ist. *Linser* und *Schmidt* beschreiben zwei solcher Fälle, bei denen nur noch im Gesicht Schweiß abgesondert wurde, im übrigen aber diese Sekretion versiegt war. Von *Steiner* und *Voerner* wird über einen Patienten berichtet, bei dem sich eine Angiomatosis miliaris und zugleich Anhidrosis fand. Nach *Aubert* findet sich Herabsetzung der Schweißabsonderung bei



Prurigo, Psoriasis, Ekzem, Herpes zoster, Pemphigus; völlige Aufgehobenheit bei Erysipel; nach *Fr. Hebra* auch bei Lichen ruber. Aus neuester Zeit stammt die Mitteilung von *Patzschke* und *Plaut* über ein 27jähriges Mädchen, das im Anschluß an eine gewerbliche Dermatitis (Naphthalin) eine allgemeine Anhidrosis bekam. (Bildung dicker Schwielen, Verdickung der Hornschicht um das Doppelte, kleinzellige Infiltration um die Gefäße, Kollaps der Schweißdrüsenknäuel und trichterförmige Erweiterung der Ausführungsgänge unmittelbar unter der Hornschicht.)

Die Zahl der Fälle, in denen eine Nervenverletzung in dem Versorgungsgebiet eine Schweißlosigkeit bzw. Verminderung der Sekretion hervorrief, ist im letzten Kriege um vieles vergrößert worden. *Geber* gibt außer der Verletzung peripherischer motorischer Nerven als Grund für Oligidrosis oder Anhidrosis Läsionen der Vorderhörner der grauen Substanz, ferner auch solche am Sympathicus an. Über Verlust des Schweißvermögens im Gesicht im Verlaufe von Facialisatrophie berichten *Strauß* und *Bloch*, *Köster*, *Weir-Mitchell* u. a. Auch bei funktionellen Nervenerkrankungen und Psychosen findet sich diese Schweißanomalie. Von *Knauer* und *Billigheimer* stammt die Angabe über einen Patienten, der im Anschluß an ein psychisches Trauma das Vermögen, Schweiß zu produzieren, verlor. Gleichzeitig bestand Trockenheit des Mundes. Nach 20 Jahre langem Anhalten dieses Zustandes konnte durch hypnotische Behandlung eine wesentliche Besserung erzielt werden. Nach *Naumann* findet sich bei Hypochondrie oft „hartnäckigste Dürre der Haut“.

Die Beschreibung von Anhidrosis als Begleiterscheinung schwererer innerer Erkrankungen bezieht sich auf Krebskachexie, chronischen Darmkatarrh, Anämie (*J. Strauß*), ferner auf Diabetes mellitus und insipidus (*Gerhard*, *Geber*, *Günther*); eine Angabe von Anhidrosis bei *Addison*scher Krankheit macht *Dieden*, bei Myxödem unter anderen *W. M. Ord*, *Charcot*, *H. Bircher* und *Leichtenstern*. Bei dem als Gegensatz zum Myxödem aufgefaßten Leiden, dem Morbus Basedowii, beschreiben *Eppinger* und *Heß* Versiegen des Schweißes.

Die Vergiftungen mit Atropin und den anderen Tropeinen, sowie der Botulismus setzen ebenfalls die Schweißproduktion bis zur völligen Aufgehobenheit herab. *J. Strauß* beobachtete dies auch bei Bleivergiftung.

Die in der Literatur angegebenen Fälle von Anhidrosis infolge von Entwicklungsstörungen weisen fast alle zugleich noch andere Anomalien (betreffs der Behaarung, der Ausbildung der Zähne usw.) auf. Mehrfach ist hierbei auch eine Vererblichkeit des Zustandes beobachtet worden. Von *Sedgwik* stammt die Beschreibung eines Mannes mit Anhidrosis und Adakryosis, dessen Vater dieselbe Eigentümlichkeit aufwies; von

Atkinson die eines Mannes mit Anhidrosis, Atrichie, Anodontie, Anosmie, dessen Großmutter und Onkel mit der gleichen Anomalie behaftet waren. Zu derselben Kategorie von Anhidrosisfällen gehört auch der von *Tendlau* mitgeteilte:

47jähriger Mann, der neben Anhidrosis mangelhafte Behaarung des Kopfes, Gesichts, der Achselhöhlen und der Genitalien aufwies. Lues nicht nachweisbar. Unterkiefer zahnlos, am Oberkiefer fanden sich 2 Schneide- und 2 Backzähne; die Brustwarzen fehlten, die Stirn vorgewölbt, Gesicht und Nase eingesunken, Ozaena. Intelligenz schlecht ausgebildet. Pilocarpindarreichungen sowie Wärmeapplikationen vermochten keinen Schweiß auszulösen. Pat. hatte meist gegen die Norm erhöhte Temperatur (in der Sonne bis 40,8°). Histologisch wurde völliger Mangel der Schweißdrüsen festgestellt. Talgdrüsen konnten nur am Kopfe nachgewiesen werden.

Zwei Jahre später stellte *Fischer* einen 13jährigen Jungen vor, der, mit kongenitaler Lues behaftet, Zahnmangel, Anhidrosis und mangelhafte Behaarung zeigte. Die Abnormität wurde auf die Lues zurückgeführt.

Bei der Durchsicht der *Tendlau*schen Arbeit wurde ich auf einen anderen, von *Quilford* beschriebenen, Fall aufmerksam, der mit größter Wahrscheinlichkeit auch den Entwicklungsstörungen zuzurechnen ist.

48jähriger Mann, von jeher zahnlos, zeigte neben Mangel des Geruchs und Geschmackssinns sowie abnormer Behaarung völlige Unfähigkeit zu schwitzen. Über den anatomischen Befund an den Schweißdrüsen sagt *Quilford* leider nichts aus.

Elf Jahre danach gaben *Wechselmann* und *Loewy* Untersuchungen an Individuen mit sehr ähnlichen Erscheinungen bekannt.

Bei den Nachforschungen über die Erblichkeitsverhältnisse hatte sich ergeben, daß der von *Tendlau* beschriebene Mann mit den beiden Pat. *Wechselmanns* und *Loewys* verwandt war. In der Familie der genannten Kranken übertrug sich die Abnormität immer nur auf männliche Familienmitglieder, während die weiblichen, selbst zwar davon verschont, die Eigenschaft an einen Teil ihrer männlichen Nachkommen vererbten. Lues lag nicht vor. Die von den beiden Autoren beschriebenen Pat. vertrugen bei ihrer Unfähigkeit zu schwitzen Hitze nur sehr schlecht. Bei warmer Witterung mußte Anfeuchtung der Kleider Linderung schaffen. Beide zeigten Abnormitäten der Schädelbildung, der Zahnentwicklung und der Behaarung. Brustwarzen vorhanden. Bei beiden zeigte die histologische Hautuntersuchung in zahlreichen Serienschnitten nirgends eine Schweißdrüse, nur in einem Schnitt wurde eine Talgdrüse und ein Haar entdeckt. Glühlichtkastenversuche ergaben bei Kastentemperatur von 80—83° Ansteigen der Körperwärme auf 40,15 nach $^3/_4$stündiger Einwirkung, während ein ebenso behandelter Normaler bei einer Kastentemperatur von 109° erst 38,8° Temperatur zeigte.

Zu den Beobachtungen von allgemeiner angeborener Anhidrosis möchte ich eine eigene hinzufügen, die ich in der I. med. Klinik der Charité-Berlin auf der Abteilung von Herrn Prof. *H. Zondek* zu machen Gelegenheit hatte.

Es handelt sich um ein 18jähriges Mädchen, dessen Vater mit 36 Jahren an progressiver Paralyse gestorben ist. Die Mutter lebt und ist, bis auf Beschwerden von seiten einer Krampfaderbildung, gesund. Eine Schwester starb mit 7 Jahren an Diphtherie; eine andere Schwester starb, 6 Tage alt (Frühgeburt von 7 Monaten, ebenso wie die Pat. selbst). Die Vererbbarkeit irgendwelcher Krankheiten oder Anomalien in der Familie konnte nicht festgestellt werden. Von jeher war die Pat. unfähig zu schwitzen, zu speien und zu weinen. Bei Erwärmung hatte sie nach Aussage der Mutter von Jugend auf eine „glühend heiße, trockene Haut". Ärztliche Behandlung brachte keine Besserung. Vom 15. Lebensjahr ab menstruiert, immer etwas unregelmäßig. Die Pat. klagt über das Gefühl unerträglicher „innerlicher" Hitze bei schon geringfügigen körperlichen Leistungen oder bei Aufenthalt in hoher Temperatur, bei starker Erhitzung bekommt sie Ohnmachtsanfälle. Ihre Kleidung ist dementsprechend stets sehr leicht, auch im Winter, wo allein sie sich wohl fühlt.

Objektiv: 1,73 m großes Mädchen in gutem Ernährungszustand, von kräftigem Knochenbau, mit gut entwickelter Muskulatur und mäßig starkem Fettpolster. Gesicht symmetrisch, hat etwas kongestioniertes Aussehen. Kopfhaare spröde und trocken (fallen nach Angabe der Pat. stark aus), in ausreichender Menge vorhanden. Nase breitbasig, es besteht jedoch keine ausgesprochene Sattelnase. Geruchssinn intakt. Pupillen etwas übermittelweit, beiderseits gleichgroß, rund. Reaktion auf Licht und Konvergenz prompt. Augenbewegungen nach allen Richtungen hin frei. Hintergrund, Cornea und Linse zeigen völlig normale Verhältnisse. Keine Gesichtsfeldeinschränkung. Der Conjunctivalsack enthält, im Vergleich mit dem einer gesunden Person, erheblich weniger Tränenflüssigkeit, bei Reizung der Cornea und Conjunctiva mit einem Stückchen Fließpapier tritt keine Vermehrung der Tränenflüssigkeit auf, auch nicht beim Riechen von Ammoniak. Pilocarpininstillation bewirkt in der gleichen Zeit wie bei einer normalen Kontrollperson eine Pupillenverengerung von gleicher Intensität, Atropineinträufelung eine Erweiterung; die Verabfolgung von Adrenalin ist ohne sichtbaren Erfolg.

Die Lippen sind spröde, leicht borkig, die Feuchtigkeit in der Mundhöhle ist gegen die Norm stark herabgesetzt, die Schleimhäute sind fast trocken. Auf die Aufforderung hin, Speichel zu sammeln, bringt die Pat. nach minutenlangem angestrengtem Bemühen eine kleine Menge einer klebrigen Substanz zusammen, die wegen ihrer Geringfügigkeit zu weiteren Untersuchungszwecken nicht zu gebrauchen ist. Die Zunge hat dasselbe Aussehen wie die Wangenschleimhaut. Das Geschmacksvermögen ist regelrecht, das Schlucken geht gut vonstatten, sobald Pat. die oberen Speisewege durch Flüssigkeitsaufnahme feucht gemacht hat; ohne dies ist es ihr aber nicht möglich, feste Speisen aufzunehmen. Die Stimme ist leicht belegt; die Untersuchte räuspert sich, sobald sie etwas sprechen will. Die Zähne sind auffallend klein und kurz, viel plombiert, angeblich zum Abbröckeln neigend. Gebiß vollständig. Am Hals keine Besonderheiten, Schilddrüse nicht palpabel. Der Brustkorb länglich, zeigt in seiner Funktion keine Besonderheiten. Atemfrequenz 16 (in Ruhelage und bei 21° Temperatur) Lunge intakt. Das Herz ist klein, median gestellt und hat Kugelform; Töne rein, Puls 84, regelmäßig, Blutdruck R.-R. 96/65 mm Hg. Am Abdomen keine Abweichung von der Norm. Die Verdauungsfunktion ist gut, Faeces ziemlich fest. Mageninhalt: $^1/_2$ Stunde nach Probefrühstück freie HCl 37, Gesamtacidität 63. Urinmengen durchschnittlich 1500 ccm pro Tag ohne Eiweiß und Zucker. An den Extremitäten keine Besonderheiten, außer einer gewissen Sprödigkeit der Fingernägel, welche zahlreiche querverlaufende weißliche Streifen aufweisen; die Zehennägel weisen diese Erscheinung nicht auf. Blut: Wassermann ++++; rote Blutkörperchen 5 Mill. Leukocyten (nüchtern) 4250, Eosin: 1%, St.-Form 4%, S-Form 70%, Lympho 24%, Gr. Mono. 1%, Nervensystem: Gehirn- und peripherische Nerven intakt. Keine pathologi-

schen Reflexe, keine Ataxie, keine Mitbewegungen. Aschnersches und Erbensches Phänomen nicht auslösbar. Psychisch macht die Pat. durchaus den Eindruck des Normalen.

Pharmakologische Prüfung:

Adrenalinuntersuchung.

Zeit	*Blutdruck*	*Puls*	
11^h 10′ vorm.	95/65	84	
11^h 20′ vorm.	95/65	84	
11^h 25′ vorm.	1 mg Adrenalin subcutan		
11^h 30′ vorm.	115/75	116	
11^h 35′ vorm.	105/70	116	Urin: Sacch.: —
11^h 40′ vorm.	105/70	116	
11^h 50′ vorm.	95/70	120	Urin: Sacch.: —
12^h 15′ vorm.	95/70	120	Urin: Sacch.: —
1^h 35′ vorm.	95/65	116	
5^h 06′ nachm.	95/65	84	Urin: Sacch.: —

Pilocarpinuntersuchung

Zeit	*Blutdruck*	*Puls*
5^h 50′	118/65	88
6^h	1 ctg Pilocarpin subcutan	
6^h 3′	120/60	96
6^h 7′	118/65	96
6^h 12′	125/60	104
6^h 17′	120/65	104
6^h 21′	120/75	94
6^h 25′	120/70	102
6^h 30′	118/75	98
6^h 40′	120/65	98

Schweiß —, Salivation —, Aschner —.

Atropinuntersuchung

Zeit	*Blutdruck*	*Puls*	
9^h 5′	115/60	88	
9^h 9′	115/60	88	
9^h 12′	1 mg Atropin subcutan		
9^h 14′	115/60	80	
9^h 16′	118/65	80	
9^h 18′	112/65	76	
9^h 20′	110/65	76	
9^h 22′	105/65	72	
9^h 25′	110/65	84	
9^h 28′	111/61	88	
9^h 31′	105/65	108	
9^h 35′	115/65	108	
9^h 38′	120/65	112	Gesichtsröte, subjektives Wärmegefühl
9^h 43′	110/65	112	
9^h 53′	115/65	116	
10^h 3′	115/75	108	
10^h 13′	115/75	108	
10^h 33′	115/65	96	



Die Haut bietet makroskopisch keine Abweichungen von der Norm dar; keine Schuppenbildung, keine Vergrößerung der Hautfelder, keine Hyperkeratosen. Die Behaarung ist am ganzen Körper spärlich. Von Schweißproduktion ist nicht das Geringste festzustellen. Die Haut ist völlig trocken, auch zwischen den Zehen und in den Achselhöhlen. Die Erwärmung im Heißluftkasten von 40,5° 22 Minuten lang erwirkt keine Schweißsekretion. Die Temperatur, die vor dem Versuch (im Zimmer von 21° C) bei Ruhelage 37° axillar und 37,5° rectal betragen hat, steigt nach der Wärmekastenbehandlung auf 30° axillar und 40° rectal. Eine höhere Temperatursteigerung im Kasten oder eine längere Ausdehnung der Erwärmungszeit läßt sich nicht ausführen, da die Pat. wegen unerträglicher „innerlicher Hitze“ auf Abbrechen der Untersuchung besteht.

Die Verabfolgung von 0,01 Pilocarpin subcutan erzeugt, wie schon vorher angegeben, ebenfalls keine Schweißabsonderung; auf mehrere Körperstellen, u. a. in den Achselhöhlen, aufgestreutes trockenes Methylenblaupulver zeigt nicht die geringste Bläuung.

Zur Feststellung der Talgdrüsensekretion der Haut wird ein Körnchen Campher auf Wasser gebracht. Es macht bei Abwesenheit von Fett zickzackartige, kreisförmige und wirbelnde Bewegungen; sobald aber ein Glasstab, der über eine fetthaltige Haut gestrichen wurde, in das Wasser eingetaucht wird, hören die Bewegungen des Campherkörnchens wie mit einem Schlage auf. In unserem Falle zeigt die mehrfache Ausführung des Versuches das Vorhandensein von Talgdrüsensekretion beim Überstreichen der Haut mit dem Glasstab an den verschiedensten Körperstellen.

Zur histologischen Untersuchung steht leider nur ein Stück Haut aus der linken Achselhöhle zur Verfügung. Pat. weigert sich, von anderen Hautstellen Probeexcisionen vornehmen zu lassen. Beschaffung von histologischem Material aus der Mundschleimhaut oder aus der Tränendrüse verbietet sich aus begreiflichen Gründen von selbst. Als Vergleichsobjekt dienen Präparate aus der Achselhöhlenhaut einer ebenso alten normalen Person. Färbung der Serienschnitte: Hämatoxylin, Elastica, Hämalaun-Eosin, van Gieson und Gram (letzteres mit besonderer Rücksicht auf die *Ernst*schen Arbeiten über Gramfärbung bei Verhornung).

Die Schweißdrüsen der Pat. machen gegenüber dem normalen Befunde im ganzen einen etwas kümmerlichen Eindruck. Ausführungsgang läßt sich von geknäueltem Endstück unterscheiden; letzteres zeigt viel weniger Windungen als bei der gesunden Haut. Die Schweißdrüsenknäuel zeigen fast überall eine mehr oder weniger starke Erweiterung, sie enthalten eine Masse, die bei Hämalaun-Eosinfärbung an einigen Exemplaren homogen durchsichtig hellblau-violett, an anderen fein gekörnt und dunkler gefärbt erscheint. Die Epithelzellen erscheinen in den erweiterten Drüsenstücken plattgedrückt. Neben so gearteten Endknäueln finden sich auch solche, die auf dem Durchschnitt nicht abgeplattete Zellen tragen. Es findet sich in dem sternförmigen Lumen dieser Drüsenschläuche eine zähe erscheinende Masse, die gröber gekörnt und ganz dunkelblau-violett gefärbt ist. Die Ausführungsgänge zeigen zum Teil ampulläre Erweiterung. Sie bergen ebenfalls eine homogene hellblau-violette Masse, wie wir sie vorhin in einem Teil der Endknäuel fanden. Vor dieser sitzt ein Pfropf, der sich nach Gram deutlich blau färbt und lamellösen Bau zeigt. Die Talgdrüsen sind im Vergleich zu den Schweißdrüsen stattlichere Exemplare. Haarfollikel sind sehr spärlich, im Gesichtsfeld (Leitz Obj. 6. Okul. 2) höchstens einer. Die Epidermis der Haut der Pat. besteht aus drei bis acht Lagen. Sie erscheint etwas schmaler als die der gesunden Vergleichsperson.

Tiefenthermometrische Untersuchung: Zu dieser wird das Tiefenthermometer nach *Bernh. Zondek* verwendet. Es werden außer an der Pat. Untersuchungen



noch an gesunden Personen ausgeführt, die in bezug auf Körperumfang und Fettpolster möglichst die gleichen Verhältnisse darbieten wie die Schweißlose. um aus der Verschiedenheit von Fett usw. eventuell resultierende Fehlermöglichkeiten (vgl. *Zondek*) tunlichst von vornherein auszuschalten. Die Messungen werden im Oberschenkel, an der Linea aspera femoris, außerdem in der Subcutis der Bauchdecken vorgenommen. Besonders bei der Anlegung des Thermometers an letztgenannter Stelle wird darauf Bedacht genommen, daß die Spitze des Instruments bei allen Untersuchten gleich tief unter der Hautoberfläche zu liegen kommt. Die sonst noch vorgenommenen Messungen sind aus den Tabellen auf S. 323—325 zu ersehen:

1. Frau F. (normal).

Zeit	Tiefentemperatur am Femur Grad	Tiefentemperatur in der Subcutis des Bauches Grad	Axillartemperatur Grad	Zimmertemperatur Grad
9h 15′	37,5	37,15	36,9	21
9h 20′	37,45	37,1	37,0	
9h 25′	37,4	37,1	37,25	
9h 30′	37,3	37,0	37,25	
9h 35′	37,2	37,1	37,25	
9h 40′	37,2	37,05	37,3	
9h 45′	37,2	37,05	37,35	
9h 50′	37,2	37,05	37,4	
9h 53′	37,2	37,05	37,35	
9h 55′	37,2	37,05	37,35	
9h 57′	1 ctg Pilocarpin subcutan			
10h 0′	37,2	37,05	37,35	
10h 5′	37,1	37,0	—	10h 7′ Schweißausbruch
10h 10′	37,0	37,0	37,3	
10h 20′	36,99	36,8	37,31	
10h 25′	36,99	36,7	37,31	
10h 30′	36,99	36,6	37,31	
10h 35′	37,0	36,5	37,4	
10h 40′	37,0	36,4	37,4	
10h 45′	37,0	36,5	37,4	

Sämtliche angewandten therapeutischen Maßnahmen vermögen nicht eine Besserung oder gar Beseitigung des für die Pat. sehr lästigen Zustandes zu erwirken, Pilocarpininjektionen und Lichtkastenbehandlung sind, wie vorher schon erwähnt, ohne Wirkung. Auch längere Zeit hindurch ausgeführte heiße tägliche Bäder bringen keine Änderung; eine Salvarsan-Quecksilberkur ist ebenfalls erfolglos. Die neuerdings in Aussicht genommene Einleitung einer kombinierten Heißluft- und Pilocarpinkur, wie sie *Patzschke* und *Plaut* in ihrem Falle mit gutem Erfolg angewandt hatten, kann, ebenso wie eine Gaswechseluntersuchung, infolge Fernbleibens der Pat. von der Klinik leider nicht vorgenommen werden.

Die Deutung des Charakters, der Ätiologie usw. der hier vorliegenden Störung stößt auf vielerlei Schwierigkeiten. Zunächst möchte ich die drei bestehenden Sekretionsstörungen von *einem* Gesichtspunkt aus betrachten, d. h. für die alle drei die gleiche Ursache annehmen. Über

2. Frau R. (normal).

Zeit	Tiefentemperatur am Femur Grad	Tiefentemperatur in der Subcutis des Bauches Grad	Axillartemperatur Grad	Zimmertemperatur Grad
9h 10′	36,6	36,7	36,5	21,5
9h 15′	36,8	36,8	37,3	
9h 20′	36,85	36,85	—	
9h 25′	36,8	36,95	37,25	
9h 30′	36,8	37,0	37,3	
9h 35′	36,8	37,0	37,35	
9h 40′	36,8	37,0	37,4	
9h 45′	36,8	37,0	37,4	
9h 47′	1 ctg Pilocarpin subcutan			
9h 50′	36,8	37,0	37,4	
9h 55′	36,8	37,0	37,39	
10h 0′	36.7	37,05	37,41	
10h 5′	36,7	36,9	37,5	Schweißausbruch
10h 10′	36,6	36,89	—	
10h 15′	36,62	36,8	37,15	
10h 20′	36,6	36,7	37,2	
10h 25′	36,6	36,6	36,9	
10h 30′	36,6	36,6	37,1	
10h 35′	36,65	36,59	37,2	
10h 40′	36,69	36,5	37,19	
10h 45′	36,69	36,45	37,19	
10h 50′	36,69	36,45	36,2	
10h 55′	36,7	36,45	36,19	

die Möglichkeit einer gegenteiligen Auffassung soll nachher noch einiges gesagt werden. Leider sind wir darauf angewiesen, für unsere Betrachtungen nur eins von den befallenen Organen heranziehen zu können, nämlich die Haut.

Besonders mit Hinblick auf das Zusammentreffen der drei Sekretionsanomalien müssen wir uns zunächst mit der Frage auseinandersetzen, ob wir es hier mit einer Entwicklungshemmung im Sinne der Fälle von *Tendlau*, *Wechselmann* und *Loewy* zu tun haben. Daß die Schädigung während der Foetalzeit gesetzt worden ist, darf wohl aus der Tatsache geschlossen werden, daß die Patientin mit den genannten Erscheinungen zur Welt kam. Die Ungleichheit des Befallenseins der einzelnen Hautbestandteile (gute Ausbildung der Talgdrüsen, schlechtere der Schweißdrüsen, Spärlichkeit der Haare, leichte Verschmälerung der Epidermis im Vergleich zur Norm) dürfte nicht als Gegenbeweis gelten können: in dem von den eben genannten Autoren beschriebenen einen Falle waren die Talgdrüsen auch in geringerer Intensität ergriffen als die Schweißdrüsen.

Es ist zu bedauern, daß nur von einer schon von Natur aus mit



3. Frl. W. (schweißlose Patientin!).

Zeit	Tiefentemperatur am Femur Grad	Tiefentemperatur in der Subcutis des Bauches Grad	Axillartemperatur Grad	Zimmertemperatur Grad
11h 5′	37,0	37,3	36,2	21
11h 10′	36,9	37,2	—	
11h 15′	36,8	37,15	36,6	
11h 20′	36,7	37,1	36,6	
11h 25′	36,6	37,1	36,8	
11h 30′	36,6	37,0	36,9	
11h 35′	36,6	37,0	36,9	
11h 40′	36,6	37,0	—	
11h 45′	36,6	37,0	36,9	
11h 47′	1 ctg Pilocarpin subcutan			
11h 50′	36,6	37,0	37,05	Gesichtsröte
11h 55′	36,6	37,0	37,1	
12h 0′	36,55	36,9	37,1	
12h 5′	36,5	36,8	37,05	
12h 10′	36,4	36,7	36,95	
12h 15′	36,4	36,7	—	
12h 20′	36,4	36,6	36,95	
12h 25′	36,4	36,6	36,95	
12h 30′	36,4	36,6	37,0	
12h 35′	36,4	36,6	37,0	
12h 35′	36,4	36,6	37,0	
12h 40′	36,5	36,7	37,1	

Schweißdrüsen gut versehenen Körperpartie — nämlich der Achselhöhle — Haut zur Verfügung stand. Über die Beschaffenheit der übrigen Haut, wo eine geringere Schweißdrüsenversorgung besteht, läßt sich somit nichts Sicheres aussagen; vielleicht ist hier die Kümmerlichkeit noch ausgeprägter, vielleicht fehlen die Drüsen hier sogar gänzlich. Würden wir es hier mit einer Entwicklungshemmung zu tun haben, so hätten wir den Eintritt der Schädigung zeitlich nach dem vierten Embryonalmonat zu suchen, in welchem die Bildung der Schweißdrüsen beginnt. Eine Entwicklungsstörung einzig und allein liegt aber angesichts des Befundes der Hyperkeratose in den Schweißdrüsenausführungsgängen nicht vor. Es gibt kein Stadium der embryonalen Hautentwicklung, in dem eine solche Verhornung sich findet, so daß man den jetzigen Zustand als ein Stehenbleiben auf dieser Stufe deuten könnte. Welcher Art der Verhornungsprozeß war, läßt sich jetzt nicht mehr mit Sicherheit entscheiden. Ob Entzündungen dabei waren, ist schwer zu sagen; daß jetzt Entzündungserscheinungen völlig fehlen, spricht durchaus nicht dagegen. Man wird bei dem Befunde der Hyperkeratose der Ausführungsgänge an die Porokeratosis Mibelli erinnert, bei der ja mikroskopisch neben anderem auch eine Verhornung der Schweißdrüsen-

poren nachweisbar ist. Makroskopisch war hier allerdings nicht das geringste zu entdecken, was berechtigt hätte, den Fall dem klinischen Bilde nach der Porokeratosis einzureihen: die circumscripte Hornpfropfbildung, die makroskopisch das Charakteristicum der genannten Erkrankung darstellt, fehlte hier vollkommen. Soweit mir die Literatur zugänglich war, konnte ich auch nicht finden, daß jemals die Porokeratosis Mibelli angeboren und universell über den ganzen Körper verteilt vorkommt. Eine Ichthyosis ist auszuschließen, weil sich hierbei eine ziemlich gleichmäßige über die Hautoberfläche erstreckende Hyperkeratose finden müßte, die dann außer der Schweißsekretion auch die Talgabsonderung verhindern würde.

Sehr gut möglich wäre aber auch, daß nicht die Verhornung das Primäre ist, das erst sekundär eine Abflußbehinderung des Schweißes macht, sondern daß die Hyperkeratose erst hinzu getreten ist, nachdem die primär durch Keimschädigung in ihrer Sekretion beeinträchtigten Schweißdrüsen nur sehr träge ein qualitativ verändertes Sekret abgesondert haben; die Hornlamellen haben sich infolge der trägen Ausspülung in den Schweißporen festsetzen können. Diese Annahme würde eine Stütze in der Tatsache finden, daß der Inhalt in einigen Tubulis zäher und dicker erscheint und daß auch trotz der mannigfach angewandten schweißtreibenden Applikationen der Hornpfropf nicht zu sprengen war, von dem man doch bei seiner nicht sehr großen Stärke annehmen könnte, daß bei normalem Sekretionsdruck eine Beseitigung hätte eintreten müssen.

Die Erklärung des Zustandes wäre also demnach folgendermaßen zu formulieren: Es handelt sich um eine Keimschädigung des Ektoderms, die die Schweißdrüsen und die ebenfalls ektodermal gebildeten Speichel- und Tränendrüsen so beeinflußt hat, daß diese nur wenig sezernieren. Während nun an den Tränen- und Speicheldrüsen diese geringe Sekretion erhalten geblieben ist, hat sich an der Haut, wo schon physiologisch Horn gebildet wird, infolge der mangelhaften Ausspülung in den Schweißsporen eine Hyperkeratose eingestellt.

Sicher freilich ist diese Deutung auch nicht; es fehlt hierzu immer noch die Einsicht in die Verhältnisse an den Tränen- und Speicheldrüsen. Sie wird aber, glaube ich, den hier bestehenden Verhältnissen am meisten gerecht. Denn wollte man die Hyperkeratose als die primäre Veränderung ansehen, so müßte man, da wir die Einheitlichkeit der Schädigung für alle drei veränderten drüsigen Organe voraussetzten, auch eine Hyperkeratose an Tränen- und Speicheldrüsen annehmen, was aber sehr unwahrscheinlich ist.

Die Frage, welche Rolle bei der in unserem Falle während des Foetallebens gesetzten Schädigung die nach der Anamnese und auch dem Blutbefund vorhandene Lues spielt, läßt sich ebenfalls nicht mit Bestimmt-



heit beantworten. Daß die Syphilis Keimschädigungen machen kann, ist bekannt; ob sie es hier getan hat, kann man nicht feststellen. *Wechselmanns* und *Loewys* Fälle haben mit Lues nichts zu tun und trotzdem ihre Schädigung während der Foetalzeit erhalten. Andrerseits wird in dem Falle von *Fischer* die Anhidrosis, Hypotrichie und Anodontie auf die Syphilis bezogen. Die an eine Sattelnase erinnernde Nasenform unserer Patientin, sowie die schlechte Ausbildung der Zähne könnte unter Umständen zugunsten der Annahme sprechen, daß die Lues ätiologisch in Frage kommt. Die Nase und die Zähne vor allem sind wiederum aber nicht so charakteristisch, daß man mit Bestimmtheit sagen könnte, sie wären ein Zeichen von Syphilis.

Wenn auch das Befallensein gerade der vom Ektoderm abstammenden Gebilde und die Tatsache, daß der Zustand angeboren ist, einen Hinweis darauf gibt, die Ursache für die veränderte Funktion der Drüsen in während der Embryonalzeit gesetzten Noxen zu erblicken, so wollte ich es doch nicht unterlassen, nachzusehen, ob sich ein Anhaltspunkt für andere evtl. mögliche Ursachen der Sekretionsstörungen finden läßt. Es kämen hier vor allem nervöse, endokrine und toxische Momente in Frage. Betreffs der nervösen Einflüsse ist zu bemerken, daß Erkrankungen des animalen Nervensystems, sowohl des zentralen wie des peripherischen, von vornherein auszuschließen sind. Man müßte hier noch andere Ausfallerscheinungen wie Lähmungen usw. außerdem finden, da nicht anzunehmen ist, daß sich die betreffenden Herde ausgerechnet so lokalisiert haben, daß sie die Zentren oder Bahnen der Schweiß-, Speichel- und Tränensekretion ergriffen haben, ohne noch andere Schädigungen zu machen. Es könnte sich höchstens um eine Störung im vegetativen System handeln. Über die noch vielfach völlige Ungeklärtheit auf diesem Gebiete kann ich mich hier nicht einlassen. Ich möchte nur auf die Schwierigkeiten hinweisen, die bei der Ausdeutung von pharmakologischen Prüfungen bestehen, auf die auch *Lewandowsky*, *Billigheimer* u. a. aufmerksam gemacht haben.

Wie stand es nun mit der genannten Prüfung bei unserer Kranken? Zeigte sie eine der Theorie widersprechende Reaktion? Wie die Tabellen zeigen, war das nicht der Fall. Die Pulsbeschleunigung, die ja eigentlich nach Pilocarpin theoretisch nicht zu erwarten ist, über die auch *Bauer* u. a. berichten, ist gewiß kein Kriterium, eine Abnormität im vegetativen System anzunehmen. Sie tritt auch bei sicher ganz Normalen auf, wie zahlreiche Kontrollversuche zeigten. Was das Ausbleiben der Reaktion der schon übermittelweiten Pupille auf Adrenalin in unserem Falle zu bedeuten hat, ist nicht leicht zu entscheiden. Die übermittelweite Pupille könnte, analog den Basedowfällen, eine Übertonisierung im sympathischen System bedeuten; da müßte jedoch nach der Annahme von *Eppinger* und *Heß* die Zufuhr des sympathikotropen Adrenalins



gerade eine noch stärkere Erweiterung, sowie es das Atropin getan hat, bewirken. Jedenfalls möchte ich es nicht unternehmen, von dieser nicht der Theorie entsprechenden Reaktion an den Pupillen auf einen doch bestehenden, nur mit unseren Mitteln nicht nachweisbaren, abnormen Zustand im übrigen vegetativen System zu schließen. Das Blutbild spricht auch gegen einen solchen.

Mit vegetativ-nervösen Störungen eng verbunden sind solche der inneren Sekretion. Auch hierfür ließ sich nichts Objektives nachweisen. Ebenso bestand kein Hinweis auf eine toxische Schädigung, wenn man nicht gerade — was ich aber für sehr gewagt halte — das im Körper kreisende luische Gift verantwortlich machen will.

Gegen die drei eben genannten Möglichkeiten (nervöse, innersekretorische und toxische Schädigungen) spricht aber, wie schon erwähnt, gemeinsam die Tatsache, daß die Störung sich ausgerechnet in solchen Organen findet, die ektodermaler Abstammung sind und andere Drüsen (Magen, Darm usw.) verschont gelassen hat. Der Zustand der Zähne dient dazu, das vorher entworfene Bild der Keimschädigung noch zu vervollständigen.

Dieselben Gründe, die für die letztere sprechen, rechtfertigen m. E. auch die eingangs gemachte Voraussetzung, daß die drei Sekretionsanomalien von derselben Noxe herzuleiten sind. Ich glaube nicht, daß man sie getrennt betrachten kann, daß z. B. sich zufällig eine abnorme Verhornung in der Haut etwa mit einer Xerostomie — sowie sie *Curschmann* bei Greisinnen, *Kraus* bei psychischen Störungen, *Günther* bei Diabetes insipidus beschrieben haben — zu einem Bilde vereinigt hat, das mit Bezug auf Anamnese, Lokalisation der Störung usw. doch immer wieder auf die Annahme der Keimschädigung zurückführt.

Betreffs der tiefenthermometrischen Untersuchung der Patientin ist noch folgendes zu sagen:

Bei einer normalen Person, welche nach Pilocarpin einen Schweißausbruch bekommt, muß theoretisch infolge Verdunstung des Sekretes an der Körperoberfläche eine Abkühlung des Körpers stattfinden. Umgekehrt müßte diese bei einem Individuum, das wie unsere Kranke auf Pilocarpin nicht die genannte Reaktion gibt, ausbleiben, da ja hier keine Verdunstung stattfinden kann. Vor dem Eingehen auf den Ausfall der Prüfung möchte ich noch den evtl. Einwand entkräften, die Temperaturabnahme nach Pilocarpin sei nur post, aber nicht propter hoc erfolgt und die Körpertemperatur wäre auch ohne die Injektion des Pharmakons gesunken, nur durch Strahlung infolge des Ausgleichsbestrebens zwischen Körper- und Luftwärme.

Eine Temperatursenkung infolge von Strahlung ist ja in der Tat zwar zu berücksichtigen, aber, wie *Bernh. Zondeks* Versuche zeigen, bleibt nach einer bestimmten Zeitspanne der allmählichen Abnahme



der Wärme die Körpertemperatur konstant; und ein weiteres Sinken tritt nur dann ein, wenn das Verhältnis von Körper- zu Zimmerwärme geändert wird. Den Zeitpunkt der konstanten Körpertemperatur haben wir bei unseren Versuchen abgewartet, ehe Pilocarpin injiziert wurde. Eine Verwechslung der Temperatursenkung nach dieser Injektion mit einer Schwankung der Kurve, die gelegentlich auch nach Einstellung auf den konstanten Wert noch vorkommen kann — das was *Zondek* als „Hüpfen der Kurve" bezeichnet — ist auszuschließen. Solche Schwankungen verlaufen mit viel kleineren Excursionen, zeigen auch nicht einen solchen rapiden Temperaturabfall längere Zeit hindurch und sind, wie die Kurven *Zondeks* zeigen, immer nur da zu beobachten, wo sich schon von vornherein eine gewisse Unruhe im Kurvenverlauf bemerkbar macht. Es darf also als sicher gelten, daß die hier eingetretene Wärmeabnahme eine Folge der Pilocarpininjektion ist.

Was wir für die normalen Versuchspersonen erwartet hatten, trat ein, nämlich eine Temperatursenkung von der Zeit an, wo die Schweißproduktion einsetzte. Aber auch die schweißlose Person zeigte eine Temperaturabnahme, wenn sie auch nicht so groß war, wie bei den Normalen, und auch der Verlauf der Temperatursenkung im ganzen etwas verlangsamter, träger sich darstellte, und die Einwirkung nicht so lange anhielt. Durch Schweißverdunstung kann dies bei der Patientin nicht geschehen sein; ich möchte annehmen, daß nach der Pilocarpininjektion durch Erweiterung der Capillaren (Hautröte!) günstigere Bedingungen für die Wärmeabgabe durch Strahlung und Convection geschaffen wurden, wodurch die vorher auf dem konstanten Werte befindliche Temperatur in die Tiefe ging. Wenn ich auch hier nicht weitere Schlüsse aus diesem Verhalten ziehen möchte, so war es doch interessant, festzustellen, daß bei dieser Patientin bis zu einem gewissen Grade die Strahlung eine Kompensation für die fehlende Wärmeabgabe durch Schweiß herzustellen versucht.

Literatur.

Atkinson, zit. nach Günther. — *Aubert*, zit. nach Mraček. — *Bauer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**. — *Bircher* und *Leichtenstern*, zit. nach Günther. — *Broman*, Grundriß der Entwicklungsgeschichte. — *Broman*, Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. — *Cassirer*, zit. nach Günther. — *Charcot*, zit. nach Günther. — *Curschmann*, Arch. f. Verdauungskrankh. **18**. Heft 2. — *Dieden*, Zeitschr. f. Biol. **66**. — *Eppinger* und *Hess*, Zeitschr. f. klin. Med. **67**. 68. — *Ernst*, Arch. f. mikr. Anat. **47**, 1896. — *Ernst*, Zieglers Beitr. **71**, 1897. — *Fischer*, Med. Klin. 1912. S. 1252. — *Geber*, Ziemssens Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie **14**, 1884. — *Gerhard*, Diabetes insipidus in Nothnagels Handbuch. — *Günther*, Zeitschr. f. klin. Med, **78**, — *v. Hebra*, zit. nach Mraček. — *Köster*, zit. nach Cassirer. — *Knauer* und *Billigheimer*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **50**. — *Kraus*, in Nothnagels Handb. **16**. — *Linser* und *Schmidt*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**.



1904. — *Landois-Rosemann*, Lehrbuch der Physiol. 1919. — *Mracek*, Handbuch der Hautkrankheiten. — *Naumann, M. E. A.*, Handb. d. med. Klin. **3**, 1832. — *Neumann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **44**, 1898. — *Ord, W. M.*, zit. nach Günther. — *Patzschke* und *Plaut*, Münch. med. Wochenschr. 1921. — *Quilford*, Wien. med. Wochenschr. 1883. — *Riecke*, Lehrb. d. Hautkrankheiten. — *Steiner* und *Voerner*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**, 1909. — *Strauss, J.*, zit. nach Günther. — *Strauss* und *Bloch*, zit. nach Cassirer. — *Sedgwik*, zit. nach Günther. — *Tendlau*, Berl. klin. Wochenschr. 1900. — *Tendlau*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**. — *Weir-Mitchell*. zit. nach Cassirer. — *Wechselmann* und *Loewy*, Berl. klin. Wochenschr. 1911. — *Wechselmann* und *Loewy*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **206**, 1911. — *Zondek, Bernh.*, Münch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 46. 48; 1920. Nr. 9 u. 28.

(Aus der chirurgischen Abteilung [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *Julius Schnitzler*] und der I. medizinischen Abteilung [Vorstand: Regierungsrat Prof. Dr. *Maximilian Sternberg*] des Krankenhauses Wieden in Wien.)

Über das Auftreten von Oxyhämoglobin und Hämatoporphyrin in der menschlichen Galle.

Von

Dr. Walter Robitschek,

Sekundararzt der I. medizinischen Abteilung.

(Eingegangen am 8. März 1922.)

I. Hämoglobinocholie.

Normalerweise ist die Galle frei von Hämoglobin und seinen eisenhaltigen Oxydations- und Reduktionsprodukten. Aus dieser Tatsache können wir schließen, daß im allgemeinen nicht mehr Blutfarbstoff die Leber passiert, als tatsächlich zu Bilirubin umgesetzt werden kann. Wir wissen, daß die Leber noch mehr Hämoglobin verarbeiten kann. Bringt man nämlich im Tierversuch gelöstes Hämoglobin direkt in die Blutbahn ein, so wird mehr Bilirubin ausgeschieden, die Galle wird dunkler und zeigt dickere Konsistenz. Wenn man jedoch die Menge des eingespritzten Hämoglobin noch weiter steigert, so erscheint es in der Galle. Über diesen Umstand geben uns die Versuche von *Stern* Aufschluß, die an Kaninchen ausgeführt wurden. Sobald die Menge des eingespritzten Hämoglobin 0,02 g per Kilogramm Kaninchen überschritt, vermochte die Leber des Versuchstieres nicht mehr allen Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff umzuwandeln, sondern schied einen Teil desselben unverändert aus. Dasselbe tritt ein, wenn man ca. 10 ccm einer 0,6 proz. Kochsalzlösung pro Kilogramm Tier intravenös infundiert. Dieser Vorgang stellt im Wesen ebenfalls ein höheres Hämoglobinangebot an die Leber dar, da die Kochsalzlösung in der oben angeführten Konzentration für das Kaninchen nicht als indifferent anzusehen ist; die Isotonie für dieses Tier wäre nämlich bei 0,55% Natriumchlorid erreicht.

Diese am Kaninchen gefundenen Tatsachen lassen sich freilich nicht ohne weiteres verallgemeinern, wie die Tierversuche von *Filehne* lehren. *Filehne* vergiftete Kaninchen und Hunde mit Anilin, Phenylhydrazin, Toluylendiamin und andern Blutgiften. Er entnahm die Galle der

Gallenblase der toten oder vivisezierten Tiere und fand konstant Hämoglobin bei vergifteten Kaninchen, jedoch nicht bei Hunden. Daraus können wir schließen, daß der Blutfarbstoff des Hundes, der leichter zersetzlich ist als der des Kaninchens, vielleicht vermöge eben dieser Eigenschaft auch leichter zu Bilirubin umgewandelt werden kann. Dagegen ist eine andere Erklärungsmöglichkeit, daß nämlich das Umwandlungsvermögen der Hundeleber größer ist als das der Kaninchenleber, aus diesem Grunde unwahrscheinlich, weil beim Hunde weniger Galle sezerniert wird.

Was nun die diesbezüglichen Verhältnisse beim *Menschen* anbelangt, so liegen bisher nur Leichenbefunde von *Stern* vor. Er entnahm einige Stunden nach dem Tode die Galle aus der Gallenblase und untersuchte sie spektroskopisch. Der Autor erklärte selber diese Untersuchungen für nicht beweiskräftig, denn nach dem Tode geht das Hämoglobin aus den in den Gefäßen der Gallenblase befindlichen Erythrocyten in die Galle über. Der Übertritt vollzieht sich um so schneller, je höher die Außentemperatur ist. Immerhin erschien es *Stern* auffallend, daß er bei sechs an Herzfehlern Verstorbenen fünfmal, bei Infektionsleichen aber ausnahmslos in der Galle Blutfarbstoff fand und zwar auch dann, wenn die Sektion bald nach erfolgtem Exitus vorgenommen wurde.

Unsere Untersuchungen wurden an Patienten vorgenommen, bei denen wegen Choledochusverschluß eine Drainage des Ductus hepaticus angelegt worden war. Unsere Beobachtungen beziehen sich daher auf Lebergalle. Der Nachweis des Hämoglobins wurde spektroskopisch geführt. Der Blutfarbstoff läßt sich als Oxyhämoglobin direkt feststellen, doch ist es meist notwendig, die Galle erst mit destilliertem Wasser entsprechend zu verdünnen. Untersucht man nun bald nach der Operation die sezernierte Galle, so findet man regelmäßig die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins. Der so nachgewiesene Blutfarbstoff stammt von dem chirurgischen Eingriff her und wird von der Galle einfach fortgespült. Das kann einige Stunden bis Tage dauern und ist von der Menge der sezernierten Galle und der Stärke der Blutung in die Gallenwege abhängig. Sofern aber keine Nachblutung auftritt, kommt immer ein Zeitpunkt, von dem an die Galle frei von Hämoglobin ist. Wir hatten bisher Gelegenheit 9 Fälle mit Drainage der Gallenwege daraufhin zu untersuchen. Darunter befanden sich 2 Patienten mit Cholecystitis typhosa und ein Carcinom der Gallenblase. In dem einen Falle mit positivem Typhusbacillenbefund bestand außerdem eine Insuffizienz der Mitralklappe mit Stauungserscheinungen. In einem weiteren Falle trat eine komplizierende Lungenentzündung nach der Operation auf. Ausnahmslos aber wurde auch bei diesen Patienten ebenso wie bei allen andern die Galle einige Zeit nach der Operation hämoglobinfrei und blieb es, insolange das Drainrohr festlag. Die



längste Dauer von Ausschwemmung des bei der Operation in die Gallenwege eingedrungenen Blutes betrug 48 Stunden. Manchmal war die Ausschwemmung schon am Tage der Cholecystektomie beendet. Wir untersuchten nun täglich die Galle und fanden nach einigen Tagen wieder das Spektrum des Oxyhämoglobins. Als Ursache dafür zeigte sich stets, daß bereits eine Lockerung des Drainrohres eingetreten war, durch die das Eindringen von Blutfarbstoff in die Gallenwege ermöglicht wurde.

In der Zeit, in der die Galle kein Blut enthielt, hatten wir Gelegenheit die Wirkung verschieden starker NaCl-Lösungen zu prüfen. Hierbei haben wir immer besonderes Gewicht auf die Feststellung gelegt, daß die Galle nicht nur vor, sondern auch nach Beendigung der Versuche frei von Hämoglobin blieb.

Unter Berücksichtigung dieser Vorbedingungen wurde in 4 Fällen physiologische, 0,85 proz. Kochsalzlösung in Mengen von 500—800 ccm intravenös infundiert. Hierauf wurde die Galle stündlich spektroskopisch untersucht. Hämoglobin war niemals nachweisbar.

Dreimal wurden je 10 ccm einer 10 proz. Kochsalzlösung intravenös injiziert. Hämoglobinocholie trat nicht auf. Unter diesen Fällen befanden sich beide Patienten mit positivem Typhusbacillenbefund.

Viermal wurde eine 1,5 proz. Kochsalzlösung in größerer Menge infundiert. Da wir bei dieser Applikationsweise zweimal Hämoglobinocholie auftreten sahen, so geben wir einen Auszug aus den Protokollen wieder:

1. Diagnose: Cholelithiasis. Cholecystektomie am 31. VIII. 1921. Gallenbefund: 31. VIII. Hämoglobin positiv. 2. IX. Seit 6 Uhr früh kein Hämoglobin nachweisbar. 3 Uhr nachmittag 600 cm 1,5 proz. Kochsalzlösung intravenös. Sechs Stunden nach der Infusion deutliches Hämoglobinspektrum. Nach weiteren 2 Stunden Hämoglobin negativ. 3. IX. Hämoglobin negativ.

2. Klinische Diagnose: Cholecystitis, Insuffizientia valvulae mitralis. Befund der exstirpierten Gallenblase (Prof. Dr. *Carl Sternberg*): Chronische ulzeröse Cholezystitis. Kulturell Typhusbazillen. Cholecystektomie am 6. X. 1921. Gallenbefund: 6. X. Hämoglobin positiv. 7. X. Hämoglobin negativ. 8. X. 12 Uhr mittags 300 cm 1,5 proz. Kochsalzlösung intravenös. Hämoglobin dauernd negativ. 9. X. Hämoglobin negativ.

3. Diagnose: Cholelithiasis. Cholecystektomie am 19. X. 1921 um 10 Uhr vormittag. Gallenbefund: 19. X. bis 3 Uhr nachmittag Hämoglobin positiv, von da an negativ. 20. X. Hämoglobin negativ. 1 Uhr nachmittag 300 cm 1,5 proz. Kochsalzlösung intravenös. 5 Stunden nach der Infusion Hämoglobin in Spuren nachweisbar. Eine Stunde später kein Blutfarbstoff spektroskopisch festzustellen. 21. X. Hämoglobin negativ.

4. Diagnose: Chronische Cholecystitis. Cholecystektomie am 21. X. 1921. Gallenbefund: 21. X. Hämoglobin positiv. 22. X. Hämoglobin bis 10 Uhr vormittag positiv, von dieser Zeit an negativ. 23. X. Hämoglobin negativ. 11 Uhr vormittag 300 cm 1,5 proz. Kochsalzlösung intravenös. Hämoglobin dauernd negativ. 24. X. Hämoglobin negativ.

Wir sehen also, daß in diesen Beobachtungen dem Vorhandensein eines Herzfehlers und einer Infektion keine Bedeutung für das Auf-



treten von Blutfarbstoff in der Lebergalle zukam. Dagegen ist es uns zweimal gelungen, nach intravenöser Infusion größerer Mengen hypertonischer Kochsalzlösung Hämoglobinocholie festzustellen.

Es erhebt sich nun die Frage, ob tatsächlich ein ursächlicher Zusammenhang der mitgeteilten Beobachtungen mit der intravenösen Zufuhr einer hypertonischen Lösung besteht. Daß dies wirklich der Fall ist, scheint uns erstens durch den Parallelismus mit dem Tierexperiment und zweitens durch die nahezu gleichen Zeitintervalle erwiesen, die bei beiden Fällen zwischen der Infusion und dem Auftreten des Blutfarbstoffes in der Galle lagen. Drittens sprechen die quantitativen Verhältnisse dafür, da wir bei dreimaliger Verwendung von 300 ccm gleicher Konzentration nur einmal und zwar nur Spuren von Hämoglobin nachweisen konnten, während die doppelte Menge ein deutliches Hämoglobinspektrum in der Galle bewirkte. Die Wirkungsweise der Infusion ist wohl so aufzufassen, daß durch die hypertonische Lösung Hämoglobin infolge Schädigung der roten Blutkörperchen freigemacht wird. Geschieht dies in solcher Menge, daß die Leber nicht mehr den ganzen Blutfarbstoff in Bilirubin umwandeln kann, dann erscheint er in der Galle. Es ist nicht anzunehmen, daß bei diesen Versuchen Blutkörperchen und Leberzellen gleichzeitig geschädigt werden. Wir überzeugten uns immer, daß die Gallenabsonderung ungestört weiterging.

Im Falle 1 mit ausgesprochener Hämoglobinocholie nach der Infusion war ein deutliches Dunklerwerden der Galle zu bemerken. In den anderen Fällen gingen wir zur größeren Genauigkeit beim Vergleiche der ausgeschiedenen Bilirubinmengen so vor, daß wir das gesamte Bilirubin in Biliverdin überführten und es in der Galle, die vor und nach der Infusion ausgeschieden wurde, verglichen. Zu diesem Zwecke wurden genau abgemessene Gallenmengen mit destilliertem Wasser fünfzigfach verdünnt. Von dieser Verdünnung wurden 10 ccm mit den gleichen Mengen einer wässerigen Sublimatlösung oder NaOH-Lösung versetzt und auf dem Wasserbade erhitzt. Dadurch wird das Bilirubin in Biliverdin übergeführt und man erreicht, daß auch das spontan oxydierte Bilirubin zum Vergleiche herangezogen wird. Dies ist nicht der Fall, wenn man die Gallen direkt miteinander vergleicht. Auf diese Weise konnten wir feststellen, daß auch in den Fällen, in denen es nicht zur Hämoglobinocholie kam, ca. 5—7 Stunden nach der Infusion einer hypertonischen Kochsalzlösung in der gleich großen Gallenmenge mehr Gallenfarbstoff enthalten war.

II. Hämatoporphyrinocholie.

Gleichzeitig mit den obigen Versuchen wurden Untersuchungen über das Vorkommen von Hämatoporphyrin in der Galle angestellt. Nach



unseren Erfahrungen dürfte übrigens ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Hämoglobins und dem des eisenfreien Hämatoporphyrin nicht bestehen. *Brand* fand in der Fistelgalle von Menschen Spuren von Hämatoporphyrin (Dissertation, Amsterdam 1901, zitiert nach *Quincke* und *Hoppe-Seyler*: Die Krankheiten der Leber). Da uns die Originalarbeit nicht zugänglich ist, so wissen wir nicht, ob es sich um einen einmaligen oder einen konstanten Befund bei mehreren Menschen handelt und mit welcher Methode er erhoben wurde.

Während wir mit unseren Untersuchungen bereits beschäftigt waren, ist eine Arbeit *Snappers* erschienen, in der drei Methoden zum Nachweise von Hämatoporphyrin in der Galle angegeben sind.

Wir selbst fällten die Galle mit einem Gemisch von Chlorbaryum und Barytwasser. Der gewaschene Niederschlag wurde mit salzsäurehaltigem Alkohol extrahiert. Diese Methode genügt für unsere Zwecke. Sie hat den Nachteil, daß in den Extrakt auch andere Farbstoffe übergehen können. Vielleicht ist es mit einer empfindlicheren Methode möglich, häufiger Spuren von Hämatoporphyrin in der Galle festzustellen.

Wir haben auf die geschilderte Weise die Galle von 14 Patienten mit Drainage der Gallenwege untersucht. In 3 Fällen fanden wir Hämatoporphyrin in der Galle positiv, in den übrigen stets negativ. Die positiven Fälle waren je ein Carcinom der Gallenblase, eine Cholecystitis typhosa und eine Cholelithiasis, die negativen eine Cholecystitis typhosa, die übrigen Cholelithiasis und Cholecystitis chronica. Nur beim ersten Patienten war der Befund in allen untersuchten Gallenportionen positiv. Beim 3. Fall fanden wir in 27 Proben elfmal Hämatoporphyrin.

Es erhebt sich nun die Frage, woher das Hämatoporphyrin stammt, das wir in der Galle finden. Hierüber ist bisher nichts bekannt, doch läßt der Umstand, daß wir den Farbstoff nicht gleichzeitig im Blute finden, darauf schließen, daß das in der Galle nachgewiesene Hämatoporphyrin in der *Leber* gebildet wird.

An dieser Stelle wollen wir einfügen, daß *Snapper* nach Verfütterung von Blutfarbstoff niemals Hämatoporphyrin in der Galle von Patienten mit Choledochusdrainage nachweisen konnte. Diese Tatsache steht mit unseren Befunden nur scheinbar im Widerspruche, denn in den Untersuchungen *Snappers* handelt es sich um den Versuch, eine *alimentäre* Ausscheidung von Hämatoporphyrin hervorzurufen. In unseren Fällen aber bestand sehr wahrscheinlich eine Stoffwechselanomalie, die in ihrem Wesen eine rudimentäre Form der Hämatoporphyrie darstellt und in einem unserer Fälle auch dasselbe ätiologische Moment wie die Hämatoporphyrie, nämlich die Typhusinfektion aufweist. Wir erinnern hier nur kurz daran, daß man eine toxische und eine genuine Form der Hämatoporphyrie zu unterscheiden pflegt. *Günther* läßt die bekannten

Schädigungen wie Typhus, Blei und Sulfonal nur als begünstigendes Moment für die akute toxische Hämatoporphyrie gelten und nimmt auch für diese sowie für die genuine Form eine konstitutionelle oder durch chronische Giftwirkung erworbene Anomalie an. Hierbei stützt er sich vor allem auf die Unbeständigkeit des Porphyrinbefundes bei den vorerwähnten Noxen. Es ist wohl klar, daß eine solche Stoffwechselanomalie anders zu bewerten ist als eine künstlich durch Verfütterung von Blutfarbstoff hervorgerufene Ausscheidung von Hämatoporphyrin im Stuhl.

Daß hierin der Grund für die verschiedenen Befunde *Snappers* und unserer Beobachtungen liegt, scheint uns durch die Tatsache bestätigt, daß bei der akuten Hämatoporphyrie im *galligen* Mageninhalt Hämatoporphyrin nachweisbar ist (*Snapper* zitiert nach *Günther*).

Besonderes Interesse gewinnt der Befund von Hämatoporphyrin in der Galle, wenn man ihn mit dem Stuhlbefund vergleicht. Zu diesem Zwecke trennen wir die Zusammenstellung der Ergebnisse unserer Untersuchungen während der Drainage der Gallenwege und nach Entfernung des Drainrohres.

Während der Drainage:

1. Diagnose: Cholecystitis typhosa. Hämatoporphyrin in der Galle positiv. Stuhl acholisch. Hämatoporphyrin im Stuhl negativ.

2. Diagnose: Carcinom der Gallenblase. Hämatoporphyrin in der Galle positiv. Gallenfarbstoff im Stuhl positiv. Hämatoporphyrin im Stuhl positiv.

3. Diagnose: Cholelithiasis. Hämatoporphyrin in der Galle positiv. Stuhl acholisch. Hämatoporphyrin im Stuhl negativ.

4—14. Hämatoporphyrin in der Galle negativ. Stuhl acholisch. Hämatoporphyrin im Stuhl negativ.

Nach Entfernung des Drainrohres aus den Gallenwegen konnte es sich selbstverständlich nur um Stuhluntersuchungen handeln. Die Ergebnisse waren:

1. Gallenfarbstoffe positiv. Hämatoporphyrin positiv.
2. Gallenfarbstoffe positiv. Hämatoporphyrin positiv.
3. Gallenfarbstoffe positiv. Hämatoporphyrin positiv.
4—14. Gallenfarbstoffe positiv. Hämatoporphyrin negativ.

Von den angeführten Fällen ist der 2. auszuscheiden, weil die Galle teilweise dauernd am Drainrohr vorbei in den Darm floß und daher kein prinzipieller Unterschied in der Zeit während des Bestehens und nach Entfernung der Choledochusdrainage vorhanden war.

Die restlichen 13 Fälle aber zeigen, daß nur dann Hämatoporphyrin im Stuhle nachweisbar war, wenn hämatoporphyrinhaltige Galle in den Darm übertrat und die Faeces tatsächlich Gallenfarbstoffe enthielten. Bei dauernd negativem Hämatoporphyrinbefund in der Galle ergibt auch die Untersuchung des Stuhles ein negatives Resultat. Somit

glauben wir der Vermutung Ausdruck geben zu können, daß das im Stuhle nachgewiesene *Hämatoporphyrin in der Leber gebildet* wurde.

Schließlich wollen wir bemerken, daß nicht jedes Enterohämatoporphyrin von der Galle dem Darm zugeführt wird. Vielmehr geht aus Verfütterungsversuchen *Snappers* hervor, daß auch im Darm Hämatoporphyrin gebildet werden kann, allerdings nur bei gleichzeitiger Anwesenheit von Galle. Bezüglich der näheren Einzelheiten über diese Frage verweisen wir auf die Literatur.

Literatur.

R. Stern, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Pathol. **123**, 33. 1891. — *W. Filehne*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **117**, 415. 1889. — *H. Günther*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**, H. 5/6, S. 257. 1920. — *J. Snapper*, Arch. f. Verdauungskrankh. **25**, 230. 1919; Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 34; Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 29, S. 800.



(Aus der Inneren Abteilung des Augusta-Hospitals, Berlin [Direktor: Prof. *Schlayer*].)

Studien über die Ausscheidung körperfremder Stoffe bei Nierenkranken und ihre Beziehungen zur Prognose.

Von

Stillfried Litzner, Berlin.

Mit 23 Kurven im Text.

(Eingegangen am 28. Februar 1922.)

Schlayer hat die körperfremden Substanzen von neuem Standpunkt aus für die Prüfung des Zustandes der Niere verwandt, und zwar waren es Jodkali und Milchzucker, deren Ausscheidung er neben der der körpereignen Substanzen untersuchte. Er ging auf Grund seiner Tierexperimente von der Anschauung aus, daß Verlängerung der Milchzuckerausscheidung Schädigung der Nierengefäße, eine verlängerte Jodkaliausscheidung eine Schädigung der Tubuli anzeige. Seine ursprüngliche Absicht war lediglich eine Förderung unserer Kenntnisse der pathologischen Physiologie der Niere bei inneren Erkrankungen. Wieweit das Ergebnis dieser Prüfungen mit körperfremden Stoffen prognostisch bzw. über den Zustand der Niere ganz allgemein, also praktisch diagnostisch etwas aussagen könnte, stand für ihn durchaus in zweiter Linie. Seit dieser ersten Anwendung von Milchzucker und Jodkali sind inzwischen über 10 Jahre vergangen. Die damals mit körperfremden Substanzen geprüften Kranken sind von uns in einer anderen Arbeit (Prognostik der Nierenkrankheiten, Zeitschr. f. klin. Med., Springer, Berlin 1922, Bd. 93) zur Prüfung der Frage verwertet worden, wieweit wir heute imstande sind, mit Hilfe unserer gewöhnlichen funktionellen Proben — soweit sie nur die körpereigenen Stoffe betreffen — ein Urteil über die Prognose abzugeben.

Es lag sehr nahe, das nach dieser Richtung hin verarbeitete Material gleichzeitig auch für die Prüfung der Frage zu verwenden, wieweit die körperfremden Stoffe Jodkali und besonders der Milchzucker durch ihre Ausscheidungsart ein Urteil über die Prognose erlauben.

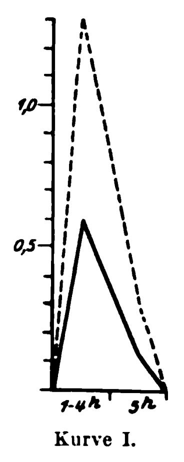
Zur Methodik unserer Untersuchungen wäre noch anzugeben: Wir hatten, wie schon in der vorher erwähnten Arbeit betont, von den behandelnden Ärzten in 70 Fällen genaue Kenntnis über das Schicksal



der vor 10 Jahren behandelten Patienten erhalten, so daß wir durch den Vergleich dieser Nachrichten mit dem Ausfall der Funktionsproben mittels körperfremder Substanzen naturgemäß in den Stand gesetzt waren, über den prognostischen und diagnostischen Wert des Jodkali und des Milchzuckers ein Urteil abzugeben. Wir nahmen außerdem noch eine kleine Anzahl Kranker hinzu, die bald nach Anstellung der Prüfung mit körpereignen und körperfremden Substanzen zugrunde gingen.

Von Bedeutung für den Ausfall unserer Ergebnisse war in erster Linie die quantitative Betrachtungsweise, wie auch schon von *Schlayer* ausgeführt wurde. Beim Jodkali wurde leider nur die Dauer der Ausscheidung verwertet, während beim Milchzucker neben der Dauer der Ausscheidung die Menge des in den ersten 4 Stunden eliminierten Milchzuckers und der maximale Wert der prozentualen Ausscheidung besondere Berücksichtigung fand. Wir haben die Ausscheidungsverhältnisse des Milchzuckers graphisch dargestellt, wobei sich ganz allgemein schlechte Ausscheidungsweise als eine ganz flache Kurve und guter Ausscheidungsmodus als eine steile Kurve darstellt.

Bedauerlich ist nur, daß bei diesen Fällen der Urin der ersten vier Stunden *zusammen* gesammelt und geprüft wurde, so daß wir über prozentuale und absolute Ausscheidung in den einzelnen vier Stunden nichts aussagen können. Die Ausscheidungskurve des Milchzuckers sieht bei einem normalen Menschen, dem ca. 2,0 gr injiziert wurden, ungefähr folgendermaßen aus. Die massive Linie bedeutet die prozentuale Kurve, die punktierte Linie die absolute Kurve (Kurve Nr. I).



Kurve I.

Die Ausscheidung des Milchzuckers ist in spätestens 6 Stunden beendet, in den ersten 4 Stunden wird mindestens die Hälfte der injizierten Menge wieder ausgeschieden, die maximale prozentuale Ausscheidung bewegt sich zwischen 0,30—0,60%.

Es war zu erwarten, daß auf diese Weise ein vollkommen objektives Urteil zu erhalten sei, wieweit der Prüfung mit Milchzucker und Jodkali ein Wert für die Prognostik beizumessen ist.

Fernerhin war anzunehmen, daß hierbei die Beziehungen zwischen der krankhaft veränderten Ausscheidung körpereigner und körperfremder Stoffe Aufklärung finden mußten, mit anderen Worten, es mußte sich hier zeigen, ob die krankhafte Veränderung in der Ausscheidung beider Stoffe parallel vor sich geht, und welche von beiden Gruppen frühzeitiger unter prognostisch sich ungünstig erweisenden Momenten eine Veränderung aufweist.

Eine weitere pathologisch-physiologische Unterfrage konnte einer

genauen Prüfung unterzogen werden, ob sich nämlich die bekanntlich beim Finalstadium vorhandene Konzentrationsunfähigkeit für körpereigne Stoffe auch für die körperfremden Stoffe, speziell für Milchzucker als vorhanden erweist.

Da wir nicht sämtliche Fälle in Tabellenform mit den dazugehörigen Milchzuckerausscheidungskurven wiedergeben konnten, haben wir am Schluß jeder Gruppe die typischsten Ausscheidungskurven des Milchzuckers wiedergegeben. Die dazu gehörigen klinisch-funktionellen Ergebnisse können in den Tabellen unserer letzten Arbeit über die Prognostik der Nierenkrankheiten in Bd. 93 dieser Zeitschrift nachgesehen werden. Es sind zu diesem Zwecke bei jeder Kurve die diesbezüglichen Ziffern angegeben worden.

Akute Glomerulonephritiden.

Die *leichten* Fälle dieser Gruppe zeigen bekanntlich in den meisten Fällen keine Störung in der absoluten wie prozentualen Ausscheidung der körpereignen Stoffe. Nach klinisch-funktioneller Beurteilung wird die Prognose im allgemeinen als günstig bezeichnet, doch muß man berücksichtigen, daß der mit Hilfe der funktionellen Betrachtungsweise und durch Prüfung mit den körperfremden Stoffen festgestellte Nierenzustand nur für den Augenblick der Prüfung gültig ist. Dies fällt bei der akuten Glomerulonephritis besonders schwer ins Gewicht.

Die Jodkaliausscheidung war bei diesen leichten Schädigungen (2 Fälle) normal (40—50 Std.). Auch die Milchzuckerelimination war zeitlich nicht verlängert, in 7 Stunden war die Ausscheidung beendet; von der injizierten Menge wurden nach 4 Stunden 1 mal 90%, im anderen Falle nur ungefähr 40% eliminiert (s. Kurve Nr. II und III). *Die prozentuale Ausscheidung betrug* 0,5—0,4%. *Beide Fälle heilten aus.* Abweichend von der normalen Ausscheidungsart des Milchzuckers war also nur die etwas verschlechterte quantitative Ausscheidung in den ersten 4 Stunden, wo die ausgeschiedene Menge deutlich hinter der Hälfte der Einfuhr zurückblieb. Sie war auf den weiteren Verlauf ohne Einfluß.

Bei dem zuletzt erwähnten Fall dieser Gruppe bestand eine sich über 6 Wochen hinziehende Polyurie mit konstanter Fixation des spezifischen Gewichts um 1010, wobei aber NaCl sowohl prozentual wie absolut gut ausgeschieden wurde. Hier konnte man vielleicht geneigt sein, auf Grund der „Isosthenurie" an eine sehr schwere Störung der Niere zu denken (allerdings fehlt Anstellung des Verdünnungs- und Konzentrationsversuches). Der Ausfall der Proben mit Jodkali und Milchzucker ließ die Schädigung viel geringer erscheinen, denn Jodkali wurde in 52 Stunden, der Milchzucker in 7 Stunden ausgeschieden; in den ersten 4 Stunden wurden 40% eliminiert, die prozentuale Aus-



scheidung betrug 0,40%. Der Verlauf war sehr günstig und somit im Sinne des Resultats der Ausscheidung der körperfremden Stoffe.

Bei den *mittelschweren Fällen* ist die Prognose hinsichtlich der Heilung sehr schwankend. Von unseren 7 Patienten ist nur *einer* an seiner Nierenerkrankung gestorben. Hier war Jodkaliausscheidung bis 96 Stunden verlängert, die Milchzuckerelimination war erst nach 12 Stunden beendet, in den ersten 4 Stunden wurden noch nicht 10% wieder ausgeschieden, die prozentuale Ausscheidung, die sonst in der *ersten vierstündlichen Urinportion* am *höchsten ist* und dann abnimmt, war in den ersten 4 Stunden sehr minimal, nur 0,05%, stieg aber allmählich stärker an und betrug in der 7. Stunde 0,25% (Kurve Nr. VIa). Bei den übrigen 6 Kranken, die *nicht* an ihrer Nierenerkrankung zugrunde gingen, war die Jodkaliausscheidung entweder normal oder verschlechtert bis 90 Stunden. Die Milchzuckerelimination war überall nach spätestens 8 Stunden beendet, in den ersten 4 Stunden wurden 4 mal über 50% ausgeschieden, 2 mal nur ungefähr 40%; die prozentuale Milchzuckerausscheidung betrug bei den Fällen mit guter absoluter Ausscheidung in den ersten 4 Stunden 0,25%—0,65% (Kurve Nr. IV und V), in den 2 Fällen von schlechter absoluter Elimination 0,15% und 0,13%. Die Erklärung für die schlechtere absolute, und besonders die niedrige prozentuale Ausscheidung von 0,13% liegt wohl darin, daß nur 0,99 g im Gegensatz zur sonst üblichen Dosis von ungefähr 2,0 g injiziert worden waren (Kurve Nr. VI). Es ist zu verstehen, daß bei geringerer Milchzuckerkonzentration im Blut auch die Milchzuckerkonzentration im Harn, die ja von dem Gehalt des Blutes an Milchzucker abhängig ist, abnimmt. Aber auch für den niedrigen Milchzuckerkonzentrationswert von 0,15 bei dem andern Fall kann man bezüglich der Fähigkeit der Niere zu konzentrieren eine Erklärung finden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß z. B. in der 1. Stunde der Milchzucker in höherer Konzentration als 0,15% ausgeschieden wurde, z. B. in der 1. Stunde 0,30%, in der 2. Stunde 0,15%, in der 3. Stunde 0,10% und in der 4. Stunde 0,05% eliminiert wurde. Der durchschnittliche Konzentrationswert für diese 4 Stunden ergäbe dann auch 0,15%; weiter kann darüber nichts gesagt werden, weil nicht stündlich untersucht werden konnte. Es ist aber auch möglich, daß die Niere seinerzeit so stark geschädigt war, daß sie den Milchzucker nicht höher als 0,15% konzentrieren konnte und trotzdem später ausheilte.

Die *schweren Nierenschädigungen* dieser Gruppe führen bekanntlich mit ziemlicher Sicherheit zum Nierentode. Hier verliert die Niere die Fähigkeit, die körpereignen Stoffe in genügender Konzentration auszuscheiden. Es konnte daher daran gedacht werden, daß die Niere auch nicht mehr die Fähigkeit besitzt, die körperfremden Stoffe in normaler Konzentration auszuscheiden. Diese Annahme wurde durch



die Ergebnisse bei unseren 8 schweren Fällen dieser Gruppe bestätigt.

Sämtliche Fälle kamen spätestens $^3/_4$ Jahr nach der Entlassung zum Tode *bis auf eine Ausnahme, wo die Kranke noch nach 9 Jahren am Leben war.* Hier wurde Jodkali innerhalb 80 Stunden ausgeschieden. Die Milchzuckerausscheidung war erst nach 11 Stunden beendet, quantitativ wurden jedoch in den ersten 4 Stunden 48% eliminiert, die höchste prozentuale Ausscheidung betrug 0,25% im Gegensatz zu den schlechten Konzentrationswerten bei den anderen Fällen, die ungünstig verliefen (Kurve Nr. IX). Hier hat also die Milchzuckerausscheidung richtig gewiesen. Die übrigen ganz schlecht verlaufenen Fälle zeigten neben bis zu 125 Stunden verschlechterter Jodkaliausscheidung auch geringere Verschlechterung bis zu 80 und 70 Stunden. Auch die Ausscheidungsdauer für den Milchzucker war teilweise stark verlängert bis zu 12 Stunden, andererseits war die Milchzuckerelimination in einigen Fällen schon nach 7—8 Stunden beendet.

Quantitativ wurde in der Hälfte der Fälle in den ersten 4 Stunden bedeutend weniger als die Hälfte wieder ausgeschieden, ungefähr 28% oder 10%, ja 1 mal wurde in den ersten 4 Stunden vom Milchzucker gar nichts ausgeschieden (Kurve Nr. VIII). Demgegenüber stehen ebenso zahlreiche Fälle, die in den ersten 4 Stunden beträchtlich mehr als die Hälfte eliminierten. Hier zeigte sich bei näherer Betrachtung eine kolossale Polyurie, so daß natürlich die gute quantitative Ausscheidung durch diese Polyurie hervorgerufen wurde (Kurve Nr. VII). *Nicht vorhanden* war dagegen eine hohe *prozentuale* Ausscheidung; allen diesen ungünstig verlaufenen Fällen war gemeinsam eine schlechte Milchzuckerkonzentration, als höchster Konzentrationswert wurde 0,15% erreicht, meistens betrug die Milchzuckerkonzentration 0,10%.

Ein interessantes Ergebnis bekamen wir beim Vergleich der Ausscheidung der körpereignen und der körperfremden Substanzen in dem einzigen oben erwähnten Falle, der zur Ausheilung kam. Hier war der Ausfall der Prüfungen mit körpereignen Substanzen schlecht; dementsprechend wurde folgende Prognose gestellt: Höchstens noch $^1/_2$ Jahr am Leben. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Prüfung mit körperfremden Stoffen nur eine mäßige Verlängerung der Jodkaliausscheidung bis 80 Stunden und eine prozentuale Milchzuckerausscheidung von 0,25%. Der Verlauf war günstig, die Patientin war nach ärztlichem Bericht noch nach 9 Jahren am Leben „in ziemlich guter Verfassung und versorgte gut ihren Haushalt. Urinbefund o. B."

Die *schwersten Finalstadien* akuter Glomerulonephritiden, die kurz nach der Anstellung der Prüfung mit körperfremden Stoffen zugrunde gingen, schieden insgesamt den Milchzucker so aus, wie wir es vom Zustand der Niere erwarten mußten. Klinisch war immer eine



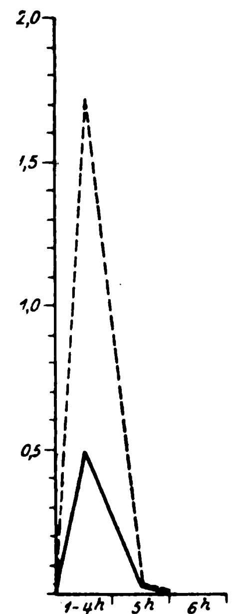
starke Oligurie mit sehr niedrigem spezifischen Gewicht vorhanden. Dementsprechend war sowohl die Jodkaliausscheidung sehr stark verschlechtert bis 164 Stunden, als auch eine sehr schlechte Milchzuckerelimination vorhanden. Der Milchzucker wurde entweder vollkommen retiniert, oder es wurden nur geringe Mengen etwa bis zu 19% in toto ausgeschieden. Die höchste prozentuale Ausscheidung betrug 0,08% bei Einfuhr von 2,5 g Milchzucker. In dem einen Falle, in dem noch Milchzucker ausgeschieden wurde, lagen die Verhältnisse so, daß in den ersten 4 Stunden nichts ausgeschieden wurde und erst in der 5. Stunde die Ausscheidung begann.

Zusammenfassend wäre über die Ausscheidung des Jodkali und Milchzucker bei den akuten Glomerulonephritiden folgendes zu sagen. Die *Jodkali*ausscheidung war bei den ganz leichten Fällen normal, bei den mittelschweren ausgeheilten Fällen kam sowohl normale als auch verschlechterte Ausscheidung vor, bei den ungünstig verlaufenen Fällen kam neben sehr stark verlängerter Jodkalielimination von 125 Stunden noch eine Ausscheidungszeit von 70 Stunden vor. Der *Milchzucker* war bei den zur Ausheilung gekommenen Fällen überwiegend innerhalb 8 Stunden ausgeschieden, 1 mal kam jedoch auch eine längere Ausscheidungsdauer von 11 Stunden vor. Die quantitative Elimination in den ersten 4 Stunden betrug bei den günstig verlaufenen Fällen meistens 50%, gelegentlich auch nur 40%. Bei den an ihrer Nierenerkrankung gestorbenen Kranken kam sowohl stärker verlängerte Ausscheidungszeit als auch nur leicht verlängerte (7—8 Stunden) vor. Quantitativ wurden in den ersten 4 Stunden sowohl normale Mengen (50%) als auch nur ganz geringe Mengen wie 28%—10%, ja auch nichts ausgeschieden. Die *prozentuale* Ausscheidung war bei den günstig verlaufenen Fällen, abgesehen von dem einen durch Polyurie verursachten niedrigeren Konzentrationswert von 0,15%, *niemals* unter 0,25%, so daß *in allen Fällen, wo die Nieren den Milchzucker bis 0,25% konzentrieren konnten, bezüglich der Niere ein günstiger Ausgang eintrat. Bei den ungünstig verlaufenen Fällen wurde nicht ein einziges Mal ein höherer Konzentrationswert als 0,15% erreicht.*

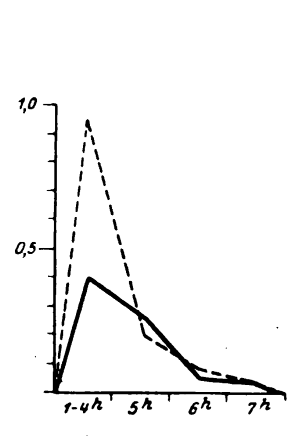
Akute Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag.

Mit Ausnahme der chronischen Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag gibt es wohl kaum eine doppelseitige Nierenerkrankung, deren Prognose so ungewiß und schwer, ja oft unmöglich ist, wie die der akuten Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag. Infolgedessen gingen unsere Bestrebungen dahin, ob wir vielleicht mit Hilfe der körperfremden Stoffe etwas mehr Klarheit in die Prognostik dieser Fälle bringen könnten, zumal da die Prüfung der Ausscheidung der körpereignen Substanzen die Prognose wenig fördert, ja sogar im

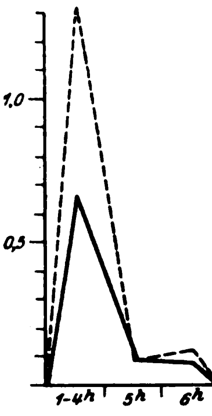




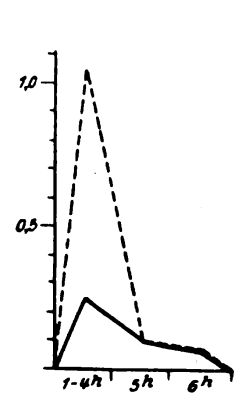
Kurve II.
Leichte Glomerulo-Nephritiden.
Siehe Fall Nr. 1 der Tabelle Bd. 93 dies. Zeitschr., S. 444, 1,93 g injiciert.



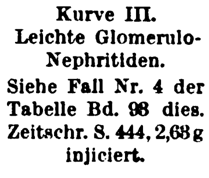
Kurve III.
Leichte Glomerulo-Nephritiden.
Siehe Fall Nr. 4 der Tabelle Bd. 98 dies. Zeitschr. S. 444, 2,68 g injiciert.



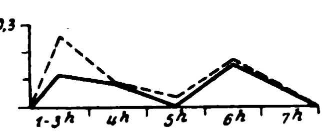
Kurve IV.
Mittelschwere akute Glom.-Nephritiden.
Siehe Fall Nr. 2 der Tabelle Bd. 93 dies. Zeitschr., S. 444, 2,25 g injiciert.

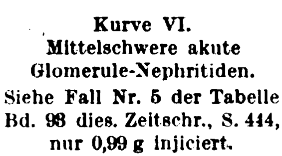


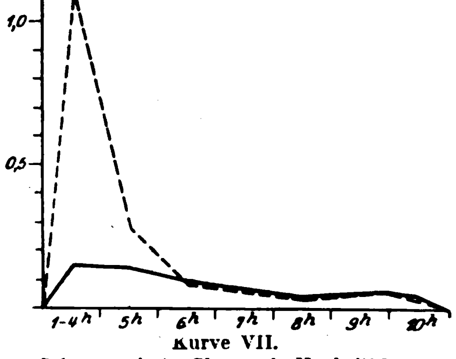
Kurve V.
Mittelschwere akute Glom.-Nephritiden.
Siehe Fall Nr. 3 der Tabelle Bd. 98 dies. Zeitschr., S. 444, 2,09 g injiciert.



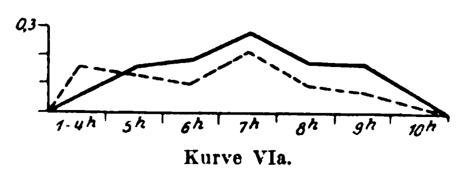
Kurve VI.
Mittelschwere akute Glomerule-Nephritiden.
Siehe Fall Nr. 5 der Tabelle Bd. 98 dies. Zeitschr., S. 444, nur 0,99 g injiciert.



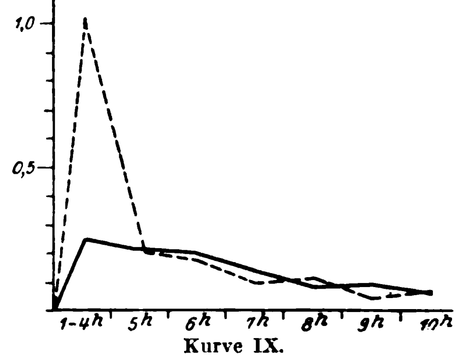




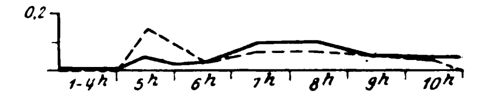
Kurve VII.
Schwere akute Glomerulo-Nephritiden.
Siehe Fall Nr. 16 der Tabelle Bd. 93 dies. Zeitschrift, S. 446, 1,72 g injiciert, kolossale Polyurie.



Kurve VIa.
Mittelschwere akute Glomerule-Nephritiden.
Siehe Fall Nr. 15 der Tabelle Bd. 98 dies. Zeitschr., S. 446, 2,0 g injiciert.



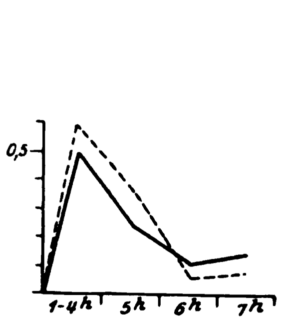
Kurve IX.
Schwere akute Glomerulo-Nephritiden.
Siehe Fall Nr. 19 der Tabelle Bd. 93 dies. Zeitschr., S. 446, 2,25 g injiciert (ausgeheilt).



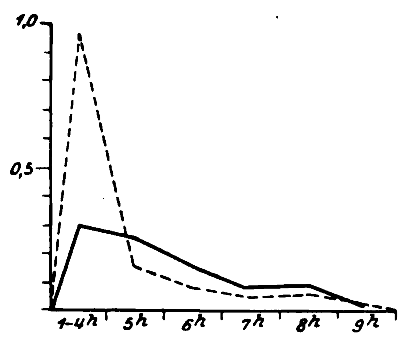
Kurve VIII.
Schwere akute Glomerulo-Nephritiden.
Siehe Fall Nr. 18 der Tabelle Bd. 98 dies. Zeitschr., S. 446, 2,12 g injiciert.

Stiche lassen kann. Ist doch das spezifische Gewicht bei dieser Erkrankung hoch und relativ variabel; ebenso kann die Konzentration des NaCl gut sein, und nur die absolute Ausscheidung des NaCl ist unzureichend.

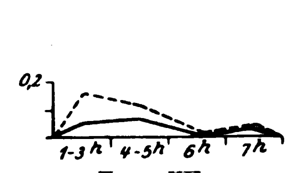
Wir hatten bei 5 Fällen mit Milchzucker und Jodkali geprüft, hierunter hatten wir nur *einen* ungünstigen Verlauf. Bei der Betrachtung der 4 Fälle, die *nicht* an ihrer Nierenerkrankung starben, fanden wir folgende Einzelheiten: Jodkali wurde überwiegend etwas verlängert ausgeschieden bis zu 76 Stunden, nur 1 mal kam normale Ausscheidung vor. Milchzucker wurde 2 mal zeitlich verschlechtert eliminiert bis zu 10—11 Stunden, in den anderen 2 Fällen teils normal (5—6 Stunden), teils in 8 Stunden. Die gute normale Gesamtausscheidungszeit wurde durch eine sehr



Kurve X.
Akute Strauß-Widal Fälle.
Siehe Fall Nr. 23 der Tabelle
Bd. 98 dies. Zeitschr., S. 448,
2,18 g injiciert, Oligurie.



Kurve XI.
Akute Strauß-Widal Fälle.
Siehe Fall Nr. 21 der Tabelle
Bd. 98 dies. Zeitschr., S. 448,
2,20 g injiciert.



Kurve XII.
Akute Strauß-Widal Fälle.
Siehe Fall Nr. 24 d. Tabelle
Bd. 98 dies. Zeitschr., S. 448,
0,99 g injiciert (gestorben).

starke Polyurie hervorgerufen; während nämlich in den anderen 3 Fällen eine Oligurie bzw. Normalurie vorherrschte, die auf die verlangsamte Milchzuckerausscheidung nicht ohne Einfluß war, war in diesem Falle mit der absolut normalen Ausscheidungszeit eine gewaltige Polyurie vorhanden. Bei den nicht an renalen Dingen gestorbenen Patienten wurde von der injizierten Menge in den ersten 4 Stunden immer weniger als die Hälfte ausgeschieden (Kurve Nr. XI), nur 45%, 30% und 27%; eine Ausnahme hiervon macht wiederum der einzige Fall, der eine normale Ausscheidungszeit hatte; hier wurden infolge der starken Wasserausscheidung sogar 69% innerhalb 4 Stunden ausgeschieden, allerdings war in diesem Falle die prozentuale Ausscheidung geringer als in den anderen Fällen, nämlich nur 0,15%. Sonst betrug die prozentuale Milchzuckerausscheidung bei den günstigen Fällen 0,25%—0,50%. Die höchste Milchzuckerkonzentration von 0,50% war bei dem am günstigsten verlaufenen Falle vorhanden, der nach $10^1/_2$ Jahren noch am Leben war (Kurve Nr. X).

Bei dem einzigen Fall, der nach 1 Jahr an der Nierenerkrankung starb, wurde Jodkali in 52 Stunden ausgeschieden. Die Milchzuckerelimination war in 8 Stunden beendet, in den ersten 3 Stunden wurden nur 16% ausgeschieden, die Milchzuckerkonzentration in der 1. Urinportion betrug nur 0,05%, stieg aber später noch bis auf 0,08% (Kurve Nr. XII).

Wenn wir bei dieser Gruppe von dem einen Fall mit der starken Polyurie absehen, so war bei den günstig verlaufenen Fällen die Milchzuckerausscheidung zeitlich nicht normal, auch die quantitative Ausscheidung in den ersten 4 Stunden blieb hinter den normalen Mengen zurück, nur die prozentuale Ausscheidung war nicht verschlechtert. *Bei einer prozentualen Ausscheidung von 0,25% an kam kein ungünstiger Ausgang vor.*

Chronische Glomerulonephritis.

Bei den chronischen Glomerulonephritiden erlaubt sowohl die funktionelle Betrachtungsweise als auch die Prüfung mit körperfremden Substanzen viel weitgehendere prognostische Schlüsse als bei den akuten Glomerulonephritiden, weil es sich hier um eine seit längerer Zeit bestehende abgeschlossene Schädigung handelt mit einem bestimmten Gewebsausfall und nicht mehr um einen so aktiven und daher labilen Prozeß wie bei der akuten Nephritis. Immerhin wird auch hier daran zu denken sein, was neuerdings von *Siebeck* und *Volhard* wieder hervorgehoben wurde, daß die Funktionsproben nur einen Ausdruck des momentanen Zustandes der Niere bilden. Es wird von Interesse sein, wieweit trotzdem die Funktionsproben mit körpereignen und körperfremden Substanzen für die Prognose verwendet werden konnten.

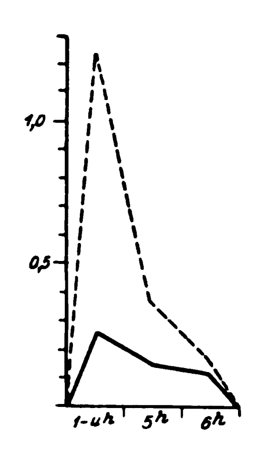
Bei den leichten Fällen dieser Gruppe, die nach 8—9 Jahren noch am Leben waren, war immer eine normale Jodkaliausscheidung vorhanden. Der Milchzucker wurde nach 5 Stunden ausgeschieden. In den ersten 4 Stunden wurden von der injizierten Menge etwa 50% ausgeschieden. Die prozentuale Ausscheidung betrug 0,60%—0,55% (Kurve Nr. XIII). In Übereinstimmung damit war immer eine gute Ausscheidung der körpereignen Stoffe vorhanden.

Unter den mittelschweren Fällen, bei denen Heilung meistens nicht mehr in Betracht kommt, hatten wir 1 Fall, bei dem nach klinisch-funktioneller Beurteilung nicht mehr an die Möglichkeit einer Ausheilung zu denken war, denn die Variabilität der Niere nahm mehr und mehr ab; dagegen wurden die körperfremden Stoffe sehr gut ausgeschieden. Jodkali wurde innerhalb 48 Stunden, Milchzucker innerhalb 5 Stunden ausgeschieden, in den ersten 4 Stunden wurden vom Milchzucker 63% wieder ausgeschieden, die prozentuale Ausscheidung

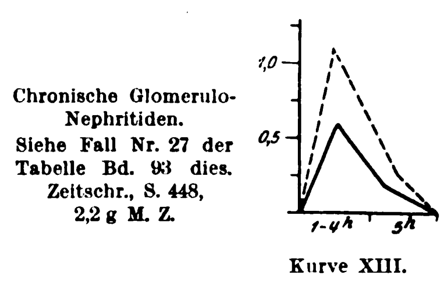
betrug 0,25% (Kurve Nr. XIV). Der Kranke war in Übereinstimmung mit der guten Ausscheidung der körperfremden Stoffe noch nach 11 Jahren am Leben.

Ein anderer Fall war mit einem Nierentumor kompliziert. Unsere klinische Prognose erwartete ungünstigen Ausgang innerhalb $1^1/_2$ Jahren. Der Verlauf war indessen relativ günstig. Die Kranke starb erst nach $5^1/_2$ Jahren an ihrem Tumor. Hier wurde Jodkali ganz normal eliminiert, die Milchzuckerausscheidung war in 10 Stunden beendigt, in den ersten 4 Stunden wurden ungefähr 45% ausgeschieden. Die prozentuale Ausscheidung betrug anfangs nur 0,15%, stieg aber noch bis 0,40%. Auch hier stand das Bild, das sich auf Grund der klinischen Beurteilung ergeben hatte, ebenso wie oben, im vollen Gegensatz zum Ergebnis der Prüfungen mit körperfremden Stoffen; der Verlauf gab dem Ausfall der letzteren Recht.

In den Finalstadien, wo bekanntlich schwere Funktionsstörungen für die Ausscheidung der körpereignen Stoffe bestehen, wurden auch die körperfremden Stoffe durchweg verschlechtert ausgeschieden. Jodkali wurde bis 104 Stunden verlängert eliminiert, die Milchzuckerausscheidung war erst nach 11 Stunden beendet; bemerkenswert ist, daß in den ersten Stunden gar nichts ausgeschieden wurde, sondern die Ausscheidung erst nach 4 Stunden begann; als höchste prozentuale Ausscheidung wurde ein Wert von 0,05% erreicht (Kurve Nr. XV).



Kurve XIV.
Chronische Glom.-Nephritiden.
Siehe Fall Nr. 28 d. Tabelle Bd. 93 dies. Zeitschr., S. 448, 2,05 g M. Z.



Chronische Glomerulo-Nephritiden.
Siehe Fall Nr. 27 der Tabelle Bd. 93 dies. Zeitschr., S. 448, 2,2 g M. Z.

Kurve XIII.



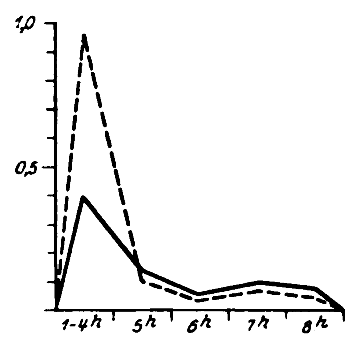
Kurve XV.
Chronische Glomerulo-Nephritiden.
Siehe Fall Nr. 31 der Tabelle Bd. 93 dies. Zeitschr., S. 450, 2,04 g M. Z.

Zusammenfassend wäre über die Ausscheidung der körperfremden Stoffe bei den chronischen Glomerulonephritiden folgendes zu sagen: Die Jodkaliausscheidung war im Gegensatz zur Unregelmäßigkeit bei den akuten Glomerulonephritiden, wo bei den später ausgeheilten Fällen normale und verschlechterte Ausscheidung nebeneinander sich fanden,

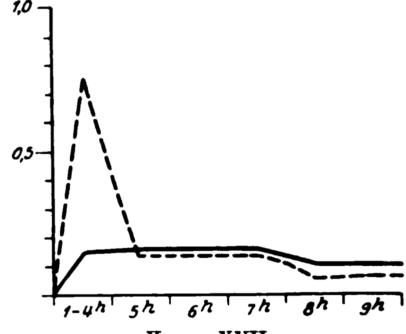
hier viel einheitlicher. Die Fälle, die hinsichtlich der Niere einen günstigen Verlauf zeigten, hatten normale Jodkalielimination, bei schlechtem Ausgang war die Jodkaliausscheidung stark verlängert. Die Milchzuckerausscheidungszeit war bei den günstig verlaufenen Fällen sowohl normal als auch verlängert, dagegen wurden immer in den ersten 4 Stunden ungefähr 50% ausgeschieden, *die prozentuale Ausscheidung war nie unter 0,25%*. Wo schlechter Verlauf vorkam, wurde neben zeitlicher starker Verlängerung in den ersten 4 Stunden nichts ausgeschieden, als höchste prozentuale Auscheidung wurde nur ein Wert von 0,05% erreicht.

Chronische Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag.

Da die Prüfung der Ausscheidung körpereigner Stoffe uns hier ebenso wie bei den akuten Fällen dieser Gruppe bei der Prognosestellung im Stich läßt, war die Prüfung mit den körperfremden Substanzen für uns von großem Interesse. Leider fanden sich nur 2 Fälle, die mit Jodkali und Milchzucker geprüft sind. Beide gingen nach spätestens 3 Jahren zugrunde, der eine nach $3^1/_4$ Jahr und der andere schon nach $1^1/_2$ Jahren. Beiden gemeinsam war die bis 80 Stunden verlängerte Jodkaliausscheidung. Verschieden verhielt sich dagegen die Milchzuckerausscheidung. Bei dem erst nach $3^1/_4$ Jahren gestorbenen Fall war die Ausscheidung nur mäßig bis 8 Stunden verlängert, die absolute Ausscheidung betrug in den ersten 4 Stunden etwa 50%, die prozentuale Ausscheidung 0,4% (Kurve Nr. XVI).



Kurve XVI.
Chronische Glomerulo-Nephritiden mit nephrot. Einschlag.
Siehe Fall Nr. 85 der Tabelle Bd. 98 dies. Zeitschr., S. 450,
1,92 g M. Z.



Kurve XVII.
Chronische Glomerulo-Nephritiden mit nephrot. Einschlag.
Siehe Fall Nr. 86 der Tabelle Bd. 98 dies. Zeitschr., S. 450,
2,25 g M. Z.

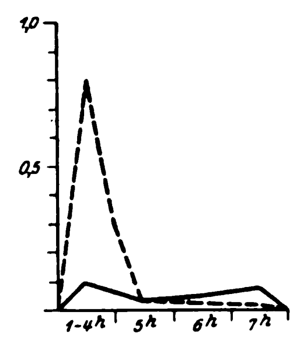
Die schon nach $1^1/_2$ Jahren zugrunde gegangene Kranke schied den Milchzucker viel schlechter aus, erst in 11 Stunden, in den ersten 4 Stunden wurden dabei nur 25% eliminiert. Die Milchzuckerkonzentration betrug nur 0,15% (Kurve Nr. XVII).



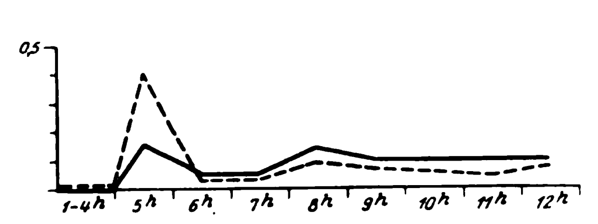
Es ist sehr bedauerlich, daß wir von beiden Patienten weiter nichts wissen, als daß sie nach $3^1/_4$ bzw. $1^1/_2$ Jahren gestorben sind; die nähere Todesursache konnte trotz aller Bemühungen wegen des Todes der behandelnden Ärzte nicht festgestellt werden. Es muß dahingestellt bleiben, ob die Kranken an ihrer Nierenaffektion oder an einer anderen interkurrenten Erkrankung gestorben sind; das letztere könnte man vielleicht nach unseren bisherigen Erfahrungen bei *dem* Fall annehmen, der den Milchzucker noch so gut bis 0,40% konzentrieren konnte, während bei dem anderen Falle, dessen prozentuale Milchzuckerausscheidung nur 0,15% betrug, möglicherweise der Tod an den Nieren eingetreten ist.

Sekundäre Schrumpfniere.

Bei der sekundären Schrumpfniere haben wir es nach unserer Auffassung mit einem Finalstadium zu tun. Es hat also die Niere die Fähigkeit zur Verdünnung und Konzentration verloren. Daher ist anzunehmen, daß unter diesen Umständen die körperfremden Stoffe besonders schlecht ausgeschieden werden. Diese Annahme wurde nach unserem Material in der Hauptsache bestätigt. In der Mehrzahl wurde Jodkali stark verlängert ausgeschieden; 4 mal in ungefähr 100—125 Stunden, 2 mal allerdings schon in 80 bzw. 76 Stunden. Der Milchzucker wurde außerordentlich schlecht ausgeschieden, entweder wurde überhaupt nichts mehr eliminiert, oder aber nur ganz geringe Mengen, von der injizierten Menge nur 32%; in den ersten 4 Stunden wurde nichts wiedergegeben, erst in der 5. Stunde begann die Ausscheidung. Die höchste prozentuale Ausscheidung betrug 0,16% (Kurve Nr. XIX).



Kurve XVIII.
Sekundäre Schrumpfniere.
Siehe Fall Nr. 40 der Tabelle Bd. 98 dies. Zeitschr., S. 450, 0,98 g M. Z.



Kurve XIX.
Sekundäre Schrumpfniere.
Siehe Fall Nr. 44 der Tabelle Bd. 98 dieser Zeitschrift, S. 452, 2,72 g M. Z.

Als sehr interessante *Ausnahme* ist ein Fall hervorzuheben, der, trotzdem er kurze Zeit nach der Entlassung starb neben einer Jodkaliausscheidung von 76 Stunden eine fast normale Milchzuckerausscheidungszeit aufwies (nämlich 7 Stunden) und in den ersten 4 Stunden vom Milch-

zucker 80% ausschied; nur die prozentuale Ausscheidung überstieg nicht den Wert von 0,10% (Kurve Nr. XVIII). Gleichzeitig bestand hinsichtlich der Ausscheidung der körpereignen Substanzen das typische Bild des Finalstadiums. Hier besteht demnach ein starker Gegensatz zwischen der Ausscheidung *körpereigner* und *körperfremder* Stoffe, wobei der Verlauf der schlechten Ausscheidung der *körpereignen* Stoffe Recht gab. Zur Erklärung der guten Milchzuckerelimination muß die vorhandene sehr starke Polyurie herangezogen werden. Nach den Erfahrungen, die wir schon beim Endstadium der akuten Glomerulonephritiden mit der Wirkung der Polyurie auf die quantitative Milchzuckerausscheidung gemacht haben, und wie sie schon *Schlayer* physiologisch gefunden hat, muß angenommen werden, daß die gute quantitative Ausscheidung lediglich Wirkung der Polyurie war, außerdem wurden hier nur 0,99 g injiziert. Die körperfremden Stoffe zur genauen Differenzierung der Lebens*dauer* heranzuziehen, war uns nicht möglich. Denn in dem Falle, in dem der Milchzucker und Jodkali quantitativ so gut ausgeschieden wurden, kam es am schnellsten zum ungünstigen Ausgang, während die anderen Fälle, die den Milchzucker sogar völlig retinierten, immerhin noch bis zu 6 Monaten am Leben waren. Hervorzuheben ist, daß eine normale Milchzuckerkonzentration nicht erreicht wurde.

Arteriolosklerotische Schrumpfniere.

In den *Anfangsstadien* dieser Gruppe — leider haben wir nur 3 Fälle — fanden wir normale Jodkaliausscheidung neben verlängerter. Gemeinsam war allen 3 Fällen eine gute Milchzuckerausscheidung. Zeitlich wurde der Milchzucker im ganzen in 5—8 Stunden ausgeschieden, quantitativ wurden in den ersten 4 Stunden 44% und sogar 95% wiedergegeben. Die prozentuale Ausscheidung bewegte sich zwischen 0,25% bis 0,70%. Der hohe Konzentrationswert von 0,70% wurde erreicht infolge der größeren Menge des injizierten Milchzuckers, die hier 3,14 g betrug, während sonst ja durchschnittlich nur 2,0 g injiziert wurden. Die Milchzuckerausscheidung verhält sich hier ähnlich wie bei den leichten Fällen akuter Glomerulonephritis (Kurve Nr. XX), ebenso auch die Jodkalielimination. Bei diesen 3 Fällen kam es nicht bis zum Nierentod, sie starben vorher innerhalb $5^1/_2$ Jahren teils an Apoplexie, teils an Herzschwäche.

Je weiter der maligne Prozeß fortschreitet, desto mehr nimmt bekanntlich die Konzentrationsbreite der Niere ab, um so mehr leidet die Ausscheidung der körpereignen Stoffe, soweit sie nicht durch Polyurie kompensiert wird. Werden nun parallel damit auch die körperfremden Substanzen ebenfalls zunehmend verschlechtert ausgeschieden? Für diese Frage sind folgende Fälle von Interesse: Bei einem Falle, dessen

Nierenvariabilität sich zwischen einem spezifischen Gewicht des Urins von 1010/14 bewegte, war die Milchzuckerausscheidung in 7 Stunden beendigt, quantitativ wurden in den ersten 4 Stunden 77% ausgeschieden, ohne daß eine starke Polyurie vorhanden war. Die prozentuale Ausscheidung war allerdings relativ niedrig, sie betrug 0,22%. Die Kranke war hier noch nach 6 Jahren am Leben. Bei einem anderen Fall bestand Fixation des spezifischen Gewichts um 1010; die Milchzuckerausscheidung in toto war in 6 Stunden erledigt, in den ersten 4 Stunden wurden 50% wieder ausgeschieden, die maximale prozentuale Ausscheidung betrug 0,40%. Jodkali wurde in 44 Stunden ausgeschieden. Der Verlauf war trotz der Fixation um 1010 relativ günstig, der Patient starb erst nach 4 Jahren 2 Monaten. Während in den beiden vorliegenden Fällen die Ausscheidung der körperfremden Substanzen besser war als die der körpereignen Stoffe, ist es im folgenden Falle umgekehrt. Hier war die Variabilität der Niere noch nicht vollkommen erloschen, denn das spezifische Gewicht bewegte sich immerhin noch zwischen 1012 und 1016, auch NaCl wurde absolut und prozentual sehr gut ausgeschieden. Im Gegensatz dazu wurden aber die körperfremden Stoffe sehr verschlechtert ausgeschieden. Die Milchzuckerausscheidung war erst nach 11 Stunden beendet, quantitativ wurden in den ersten 4 Stunden nur 25% ausgeschieden, in toto nur 43%. Die höchste prozentuale Ausscheidung betrug nur 0,15%. Jodkali wurde verschlechtert ausgeschieden bis 80 Stunden. Vergleicht man nur die beiden zuletzt erwähnten Fälle miteinander, so findet man bei einem Kranken mit fester Fixation um 1010 und dabei relativ guter Ausscheidung der körperfremden Stoffe einen schlechten Ausgang erst nach 4 Jahren 2 Monaten, bei einem anderen Patienten, dessen spezifisches Gewicht im Urin noch zwischen 1012/16 schwankte, der aber eine deutlich verschlechterte Milchzuckerausscheidung aufwies, Ausgang in Tod schon nach 2 Jahren 5 Monaten. Hier ist ohne Zweifel eine Differenz in der Ausscheidung der körpereignen und körperfremden Stoffe, es scheint nach diesen Fällen für den weiteren Verlauf die Ausscheidung der körperfremden Stoffe maßgebend gewesen zu sein.

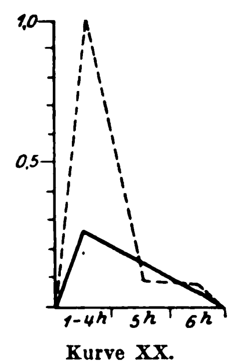
Kehren wir zu unserer oben gestellten Frage zurück, ob mit zunehmender Abnahme der Konzentrationsbreite auch die Niere die körperfremden Stoffe in dem Maße verschlechtert ausscheidet, so können wir nach dem, was wir eben gesehen haben, diese Frage *verneinen*.

Bei den ausgesprochenen *Endstadien* der malignen Sklerose, bei denen die Ausscheidung der körpereignen Stoffe bekanntlich schwer gestört ist, findet man übereinstimmend auch eine starke Verschlechterung in der Ausscheidung körperfremder Substanzen. Die Jodkalielimination war bis zu 140 Stunden verlängert, erwähnt werden muß jedoch, daß Jodkali auch schon in 80 Stunden ausgeschieden wurde,

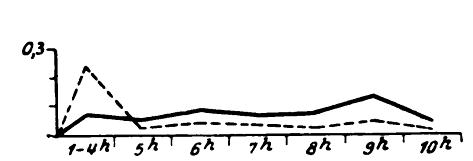


wobei jedoch zu bedenken ist, daß Jodkali nicht quantitativ bestimmt wurde und also sehr gut 80 Stunden eine hochgradige Verschlechterung bedeuten kann. Als beste Gesamtausscheidungszeit für den Milchzucker fanden wir 11 Stunden, quantitativ wurden in den ersten 4 Stunden höchstens 12,5% ausgeschieden, die höchste Milchzuckerkonzentration war 0,12% (Kurve Nr. XXI). Fälle mit einer derartigen Ausscheidung des Milchzuckers waren immerhin noch bis zu $1^1/_2$ Jahren am Leben. Bei den Fällen, die schon 1—2 Monate nach der Entlassung starben, wurde entweder gar nichts mehr vom Milchzucker wieder ausgeschieden, oder die Ausscheidung begann erst nach 4 Stunden und betrug im ganzen höchstens 15%. Die prozentuale Ausscheidung überstieg nicht 1 mal nur den Wert von 0,12%.

Man kann bei unserem Material dieser Finalstadien sagen, je schlechter die Ausscheidung der körperfremden Stoffe, desto näher das unglückliche Ende.



Kurve XX.
Arteriolosklerotische Schrumpfnieren.
Siehe Fall Nr. 45 der Tabelle Bd. 98 dies. Zeitschr., S. 452, 2,25 g M. Z.



Kurve XXI.
Arteriolosklerotische Schrumpfnieren.
Siehe Fall Nr. 57 der Tabelle Bd. 98 dies. Zeitschr., S. 454, 2,0 g M. Z.

Arteriosklerotische Schrumpfniere.

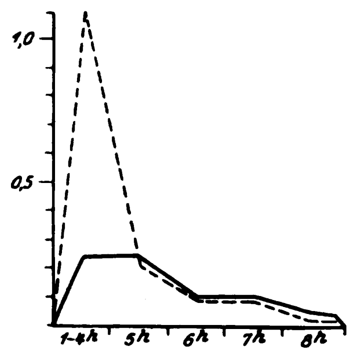
Unter der hier im folgenden angeführten Gruppe verstehen wir die Form von Schrumpfniere, die *Schlayer* als oligurische resp. normalurische Schrumpfniere bezeichnet, und deren anatomisches Substrat uns noch unbekannt ist, insbesondere steht dahin, ob es sich um eine Erkrankung der größeren Nierengefäße handelt, oder ob sie der benignen Sklerose *Fahrs* entspricht, der die kleinsten Gefäße befallen sieht. Bekanntlich werden bei dieser Gruppe die körpereignen Stoffe im allgemeinen in guter Form ausgeschieden. Als Abweichung gilt nach den Untersuchungen *Schlayers* die Unterempfindlichkeit gegen NaCl und Wasser, besonders die Retention einer NaCl-Zulage.

Die Ausscheidung der körperfremden Stoffe unterliegt hier einer gewissen Gesetzmäßigkeit, die fast charakteristisch für diese Gruppe ist.

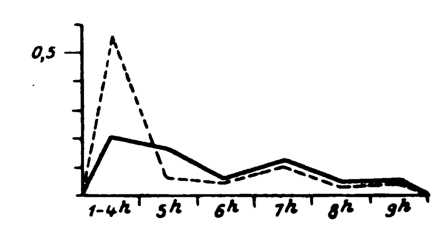


Doch fand sich dieser bestimmte Ausscheidungsmodus nur bei den Fällen, die nicht kürzere Zeit nach der Entlassung an Herzschwäche zugrunde gingen.

Alle Fälle, die noch einige Jahre nach der Prüfung am Leben blieben und nicht an der Niere starben (dies war die weitaus größere Mehrzahl), schieden Jodkali immer normal aus. Die Ausscheidungszeit für den Milchzucker zog sich meist etwas in die Länge (8—12 Stunden), doch kam es auch vor — allerdings in der Minderheit —, daß der Milchzucker schon in 5—6 Stunden ausgeschieden wurde. In den ersten 4 Stunden wurden von der injizierten Menge rund 50%, im ganzen überwiegend 75% ausgeschieden (Kurve Nr. XXII). Besonders hervorzuheben war die gute prozentuale Ausscheidung; es wurden in der Mehrzahl maximalste Konzentrationswerte von 0,6 erreicht; niemals war die prozentuale Ausscheidung geringer als 0,25.



Kurve XXII.
Arteriolosklerot. Schrumpfnieren.
Siehe Fall Nr. 65 der Tabelle
Bd. 98 dies. Zeitschr., S. 454,
1,98 g M. Z.



Kurve XXIII.
Arteriolosklerotische Schrumpfnieren.
Siehe Fall Nr. 68 der Tabelle
Bd. 98 dieser Zeitschrift, S. 456,
2,13 g M. Z.

Von diesem Ausscheidungstyp wichen 2 Fälle ab, die in 6 Monaten und schneller an Herzinsuffizienz starben. Hier wurde Jodkali erst in 76 und 80 Stunden ausgeschieden. Bei dem am schnellsten zugrunde gegangenen Fall wurden in den ersten 4 Stunden nur 23,5% eliminiert, und die prozentuale Ausscheidung betrug nur 0,20%, s. Kurve Nr. XXIII. Die andere Patientin, die nach 6 Monaten erst starb, hatte eine prozentuale Ausscheidung von 0,20%; außerdem zeigte sie in der Ausscheidungskurve eine Anomalie; während sonst die Kurve nach dem großen Ansteigen in den ersten 4 Stunden schnell abfällt und dann ohne wieder einen Anstieg aufzuweisen langsam endet, kam es hier sowohl wie in dem vorhergehenden Fall in der 7. Stunde zu einer wenn auch nur kleineren Erhebung der Kurve.

Als prognostisch besonders wertvoll erwies sich bei dieser Gruppe die prozentuale Ausscheidung. Alle Fälle, deren maximale Milchzucker-

konzentration nicht unter 0,25% lag, nahmen hinsichtlich der Niere einen guten Verlauf.

Zusammenfassung: Überblickt man im großen und ganzen den Ausfall der Prüfungen mit körperfremden Substanzen, so scheint dieser doch in höherem Maße, als ursprünglich von *Schlayer* angenommen wurde, einen allgemeinen prognostischen Wert zu haben; das gilt besonders für den Milchzucker. Das Jodkali ist infolge der geübten Methode der bloßen quantitativen Verfolgung bei unserem Material prognostisch weniger verwertbar. Nur eine starke Verschlechterung von *mindestens* 100 Stunden ist bei ihm von prognostisch schlechter Bedeutung, und zwar wenn sie mit einer entsprechend schlechten Milchzuckerausscheidung einhergeht. Verschlechterte Jodkaliausscheidung ohne gleichzeitig verschlechterte Milchzuckerausscheidung sahen wir z. B. bei den mittelschweren Fällen akuter Glomerulonephritis, ohne daß die verlängerte Jodkaliausscheidung unter solchen Umständen eine ungünstige Prognose rechtfertigte. Beim Milchzucker war, wie die Durcharbeitung der Resultate ergab, nicht nur auf die *Zeitdauer* der Ausscheidung, sondern besonders auch auf die in den *ersten 4 Stunden* absolut ausgeschiedene Menge und die damit in engem Zusammenhang stehende *Konzentrationskurve* Wert zu legen. Wo die Konzentrations- und die absolute quantitative Kurve schlecht ausfielen, bei stark verlängerter Ausscheidungszeit fanden wir immer eine schlechte Prognose und ungünstigen Verlauf.

War die Ausscheidungszeit und die *quantitative* absolute Ausscheidung in den *ersten 4 Stunden* verschlechtert, jedoch noch gute Konzentrationsfähigkeit vorhanden, so fanden wir bei unserem ja relativ kleinen Material niemals schlechten Ausgang. Und ebenso war, wenn nur zeitliche Dauer verschlechtert, jedoch quantitative (absolute) und prozentuale Kurve normal waren, immer ein guter Ausgang vorhanden. Als Wert, der sich hinsichtlich der Konzentration als kritisch zeigte, ergaben unsere Untersuchungen die Konzentration des Milchzuckers von **0,25%**. Die Kranken, deren Nieren den Milchzucker höher als 0,25% konzentrieren konnten, starben nicht an ihrer Nierenerkrankung, umgekehrt gingen die Patienten, deren Nieren eine geringere Konzentration als 0,25 leisteten, alle zugrunde mit Ausnahme von 2 Fällen; hier bestand beidemal eine *hochgradige Polyurie.* Nach physiologisch klinischer Erfahrung ist es sehr wahrscheinlich, daß diese die Schuld an der niedrigen Konzentration trägt. Bemerkenswert ist, daß nach unserem Material die Anschauung, daß die Funktionsproben, weil sie nur den augenblicklichen Funktionszustand der Niere wiedergeben, keinen prognostischen Wert haben, sich praktisch nicht bestätigt hat. Zumal bei den chronischen Nephritiden scheint dies nicht in dem Maße der Fall zu sein, wie man es a priori annahm. Aber selbst bei den akuten Glomerulonephritiden, wo

man grundsätzlich zugeben muß, daß die funktionelle Betrachtung nicht bindend für die Prognose sein kann, sahen wir bei unserem Material einen Verlauf, der dem auf Grund der Funktionsproben erhaltenen Nierenzustand annähernd entsprach.

Ein Vergleich des prognostischen Wertes der körpereignen und körperfremden Stoffe ergab folgendes: Unter Verhältnissen, wo die Prüfung mit körpereignen Substanzen wegen starker extrarenaler Einflüsse im Stiche läßt, scheint die Prüfung mit körperfremden Substanzen für die Prognose wertvoller zu sein, leider ist unter Material nicht groß genug, um ein umfassendes Urteil darüber abzugeben. Ähnlich zeigte der Ausfall der Proben mit körperfremden Substanzen bei der arteriolosklerotischen Schrumpfniere den Zustand der Niere feiner an als die Prüfung der Ausscheidung der körpereignen Stoffe, allerdings fand keine vollständige Prüfung der Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit statt, sondern diese wurde aus dem wochen- bzw. monatelangen Verhalten des spezifischen Gewichts in der Tagesmenge erschlossen. Andererseits kamen Fälle, in denen eine bestehende Veränderung des Nierenzustandes durch qualitative Veränderung der Ausscheidung der körpereignen Stoffe früher angezeigt wurde als durch das Verhalten der körperfremden Substanzen, sehr häufig vor.

Das ist selbstverständlich, wenn *Schlayers* Ansicht zu Recht besteht, daß die qualitative Veränderung der Ausscheidung der körpereignen Stoffe ein sehr frühes Symptom der Schädigung des Nierenparenchyms sein kann. Und gewiß wird nicht in allen diesen Fällen eine so erhebliche Einengung des sekretorischen Parenchyms der Niere vorhanden sein, daß es sich immer in Form einer Veränderung resp. Verschlechterung der körperfremden Substanzen demonstrieren muß. Nach dieser Hinsicht müßte also, soweit die gegebenen Voraussetzungen zutreffen, die Prüfung mit körpereignen Stoffen der Prüfung mit körperfremden Substanzen überlegen sein.

Unsere bisherigen Ergebnisse gaben uns den Anstoß, auf sehr viel breiterer Grundlage von neuem uns mit körperfremden Stoffen in der pathologischen Physiologie und in der Praxis der Nierenkrankheiten zu beschäftigen.

Literatur.

1. *Schlayer* und *Takayasu*, Untersuchungen über die Funktion kranker Nieren beim Menschen. Deutsches Archiv für klinische Medizin, **101**.



(Aus dem Karolinenkinderspital, Wien [Primarius: Prof. Dr. *Knoepfelmacher*].)

Zur Klinik und Therapie (Splenektomie) der essentiellen Thrombopenie.

Von

Dr. Gerty Cori.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 14. März 1922.)

In der großen Gruppe der hämorrhagischen Diathesen steht eine gut charakterisiert und umschrieben da; *Frank*[1]) hat sie unter dem Namen der essentiellen Thrombopenie hervorgehoben. Das Krankheitsbild findet sich viel öfter beim weiblichen Geschlecht. Es treten dabei, fast unausgesetzt, kleine Haut- und Schleimhautblutungen auf; daneben häufig Nasenbluten und Blutungen nach kleineren und größeren Traumen; die Menstruation ist profus und langdauernd. Der Färbeindex ist stark herabgesetzt, das Blutbild also chlorotisch. Aus der älteren Literatur geht hervor, daß man essentielle Thrombopenien früher unter der Diagnose Chlorose beschrieben hat. — Im Blute findet sich neben Plättchenmangel oder starker Verminderung derselben, ebenso konstant eine fehlende oder sehr unvollkommene Retraktibilität des Blutkuchens. Einige andere Symptome, wie die normale oder fast normale Gerinnbarkeit des Blutes in vitro und die stark verlängerte Nachblutungszeit, die leichte Erzeugung von Stauungsblutungen scheinen nicht so konstant vorhanden zu sein, wie Beobachtungen von *Tancré*[2]) beweisen, wobei es sich aber möglicherweise um Kombinationsformen mit anderen Erkrankungen handelt. Unsere Erkenntnis über die essentielle Thrombopenie hat *Kaznelson*[3]) erweitert, der feststellte, daß nach der Milzexstirpation die Blutplättchen binnen weniger Tage in normalen, oft übernormalen Werten vorhanden sind, und daß damit die Erkrankung klinisch geheilt ist. Diese Angabe wurde schon in mehreren Fällen, auch bei längerer Beobachtung bestätigt. Darüber

---

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 18. 19.

[2]) Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 26; Dtsch. med. Wochenschr. 1919 Nr. 13.

[3]) Wien. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 46; Zeitschr. f. klin. Med. 87



findet sich eine Zusammenstellung bei *Kejzmann*[1]). In allerletzter Zeit hat *Sternberg*[2]) aus Budapest über einen Mißerfolg nach Splenektomie berichtet. Die Anamnese, Auftreten der Blutungen bei einer 62jährigen Frau, nach einer dem Autor unbekannten Operation (vielleicht Ileus), dann das Gebundensein der Blutungen an Körperbewegungen, die großen Schwankungen der Plättchenzahlen (8000 bis 90 000), machen es sehr wahrscheinlich, daß es sich hier nicht um eine essentielle Thrombopenie gehandelt hat, so daß diese Beobachtung ausscheiden kann.

Frank erschloß die physiologische Rolle der Thrombocyten aus ihrer Pathologie, resp. ihrem Nichtvorhandensein und stellt sich vor, daß sie die feinen Lücken zwischen den Capillarendothelien verschließen und normalerweise derart den Austritt der Blutkörperchen verhindern. Schon unter physiologischen Bedingungen kommt es vor, daß vereinzelte Erythrocyten durchwandern; fehlen die Plättchen, so können sie ungehindert in großen Mengen durchtreten und es kommt zur Blutung.

Diese mechanische Auffassung läßt viele Beobachtungen unerklärt. Nach Perioden starker Blutungen folgen bei der essentiellen Thrombopenie kürzere oder längere blutungsfreie Zeiten; öfters wurde gleichzeitig ein Plättchenanstieg beobachtet, z. B. von *Hayem*[3]). Dieser wurde zur Erklärung der Remission herangezogen; aber auch ohne Plättchenanstieg können Remissionen auftreten, worüber Berichte von *Kaznelson* (l. c.) und *Stahl*[4]) vorliegen und denen sich auch unsere Fälle 1 und 3 anschließen. Ferner haben *Kaznelson, Minkowski*[5]), *Ehrenberg*[6]) und wir in Fall 1 nach der Milzexstirpation die Plättchenwerte wieder stark abgesunken gefunden, ohne daß es zu einer stärkeren Blutung gekommen und so der Heilungseffekt beeinträchtigt worden wäre. Diese Beobachtungen sind nach der *Frank*schen Theorie nicht zu erklären. Bei Plättchenzahlen von 4000—40 000 kam es nicht zur Blutung, während z. B. *Gram*[7]) bei der Influenza regelmäßig das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese beobachtete, wenn die Plättchen bis 100 000—200 000 sanken. Die niedrigen Plättchenzahlen allein können also die Blutungsneigung nicht erklären. Es besteht die Möglichkeit, daß auch die Qualität der Plättchen eine Rolle spielt. Bei der essentiellen Thrombopenie findet man das Verhältnis der großen, sog. Riesenplättchen gegenüber

---

[1]) Med. Klinik 1921. Nr. 3. S. 74.
[2]) Wien. Arch. **3**, H. 3. S. 433, 1921.
[3]) Lec. sur l. mal. d. sang 1900.
[4]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**. 1920.
[5]) Med. Klin. 1919. Nr. 50. 51.
[6]) Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **51**. 1920.
[7]) Act. med. Skand. 1920. Vol. 54.

den kleinen zu Gunsten der ersteren verschoben. Vielleicht sind dies Riesenplättchen funktionstüchtiger, ähnlich etwa, wie sich bei der perniciösen Anämie besonders resistente Erythrocyten finden.

Die meisten Autoren ziehen zur Erklärung der Blutungen bei der essentiellen Thrombopenie noch eine zweite Komponente, eine Gefäßschädigung heran. So nimmt *Kleeblatt*[1]) an, daß die Zusammensetzung der „Tonusflüssigkeit" maßgebend für die Entstehung einer Blutung sei. Hat diese nicht die entsprechende Qualität, was z. B. auch der Mangel an Plättchen bewirken könnte, so kommt es zur Blutung; diese ist durch eine Konstriktorenlähmung verursacht; andere Symptome einer solchen gibt er nicht an. Daß der Tonus der Gefäße keine Rolle spielt, haben wir erwiesen, indem wir das eine Kind (Fall 1) Amylnitrit einatmen ließen, ohne daß an den Stellen der Gefäßerweiterung frische Blutungen aufgetreten wären. — *Morawitz*[2]) stellt sich vor, daß die zerfallenen Plättchen eine Substanz liefern, die die Gefäße schädigt, *Klinger*[3]), daß eine gemeinsame Noxe die Plättchen zerstört und die Gefäße schädigt.

Umstritten ist auch noch die Rolle, die die Milz bei der essentiellen Thrombopenie spielt. *Kaznelson* (l. c.) hat aus den sofort nach den Splenektomie reichlich vermehrten Plättchen geschlossen, daß die Milz sie zerstöre, wofür auch die histologischen Bilder der exstirpierten Milz sprechen. Andere Autoren, wie *Frank*[4]), *Hirschfeld* und *Klemperer*[4]), stehen auf dem Standpunkte, daß die Milz nur eine toxische Substanz liefere, die die Plättchenbildung im Knochenmarke — aus den Megakariocyten — störe. Beim hämolytischen Ikterus wurde die Erythrocyten zerstörende Funktion der Milz von *H. v. d. Berg* und *Snapper*[5]) erwiesen, indem sie in der Milzvene einen höheren Bilirubingehalt als gleichzeitig in der Cubitalvene fanden. In Fall 3 gelang es uns während der Milzexstirpation die *Plättchen* im *Milzvenen*blute zu zählen; dieses enthielt nur 1200, während gleichzeitig im Cubitalvenenblute 4000 Thrombocyten im Kubikmillimeter gezählt wurden. Damit scheint die *direkt Plättchen zerstörende Funktion der Milz bei der essentiellen Thrombopenie bewiesen zu sein.*

Das Absinken der Plättchenzahl, das in einigen Beobachtungen bald nach der Splenektomie erfolgte, erklärt *R. Schmidt*[6]) durch die Annahme, daß die Hämolymphdrüsen die zerstörende Funktion der Milz übernehmen. Daß aber trotzdem der klinische Heilungseffekt oder

[1]) Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **120.** 412.
[2]) *Mohr-Stähelin* 1911.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. **85.** 1918.
[4]) Zit. nach *Minkowski.* Med. Klinik 1919. Nr. 50, 51.
[5]) Berl. klin. Wochenschr. **25.** 1914.
[6]) Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 30.



weitgehende Besserung fortbesteht, ist nach unserer Ansicht nur so zu erklären, daß man annimmt, daß die Milz neben der Plättchen zerstörenden noch eine Substanz liefert, deren Anwesenheit erst zur Blutung führt, da wenig Plättchen allein sie nicht verursachen müssen. Diese möglicherweise *gefäßschädigende Substanz* scheint demnach *nur die Milz* zu bilden, da es nach ihrer Exstirpation zu keinen oder nur geringgradigen Blutungen kommt.

Da bei der essentiellen Thrombopenie die Gerinnung des Blutes in vitro nicht verzögert ist, hielt man die Plättchen für die Blutgerinnung für bedeutungslos. *Gram*[1]) rekalzinierte Citratplasma, das wenig Plättchen enthielt und fand es langsamer gerinnen, als normale Plättchenmengen enthaltendes; ebenso gerinnt Plasma verzögert, wenn man die Plättchen durch Zentrifugieren entfernt. So scheinen die Thrombocyten auch für die Gerinnung eine Bedeutung zu haben.

Ehe wir noch über unsere Fälle berichten, seien einige Worte über die Technik der Plättchenzählung gesagt: wir arbeiteten mit der *Langmeyer*schen[2]) Methode zur Zählung im Capillar-, mit der *Thomson*schen[3]) zur Zählung im Venenblute. Beide ergaben sehr gut übereinstimmende Werte und sind verläßlich und genau. Eine Auszählung der Plättchen im Ausstrich kam nicht in Betracht, da sich die Fehlerquellen dieser Methode bei kleinen Plättchenzahlen erhöhen.

Es folgt ein Auszug aus den Krankengeschichten:

Fall 1. Paula D., 13 Jahre alt, suchte am 26. VIII. 1920 das Spital auf. Anamnese: Vater verschollen, litt seit jeher an häufigem Nasenbluten, ebenso ein Bruder des Vaters. Mutter und 2 Geschwister gesund. Seit 4 Jahren hat das Kind fast unausgesetzt am ganzen Körper, besonders den Beinen flohstichartige und größere blaue Flecke; daneben anfallsweise starkes Nasenbluten, einmal auch heftige Blutung nach Zahnextraktion; nach einer solchen starken Blutung verschwinden für kurze Zeit die Hautblutungen. Bei leichten Traumen, Anschlagen oder Kneifen, entstehen große blaue Flecke, auch beim Liegen an den die Unterlage berührenden Stellen. Das Kind ist schon in verschiedenen Spitälern behandelt worden. Blutungen aus anderen Organen, besonders in ein Gelenk sind niemals aufgetreten. Während sie im November 1918 eine Grippe durchmachte, trat ein besonders profuses Nasenbluten auf; sie erhielt damals, wie wir später erfuhren, eine Pferdeseruminjektion. *Klinischer Befund*: für sein Alter kleines, aber gut entwickeltes Mädchen; Milz leicht vergrößert, hart; sonst innere Organe o. B. Pirquet und WaR. negativ. Haut des Stammes und der Extremitäten mit zahlreichen, gruppiert und einzelstehenden Petechien übersäet. Daneben einige größere Suffusionen, besonders dort, wo die Knochen der Haut nahe liegen. Petechien auch am Gaumen. Harn: kein pathol. Befund. Stauungsbinde, kurz angelegt, erzeugt zahlreiche frische Blutflecke. *Blutbefund*: Erythrocyten 4 700 000. Leukocyten 7000, Sahli 90%; polymorphk. neutroph. Leuk. 3640 (52%) eosin. Leuk. 140 (2%), Lymphocyten 2870 (41%), Monocyten 350 (5%). Resistenz der

[1]) John Hopk. Hosp. Bull. Vol. 31. Nr. 35. 1920.
[2]) Zeitschr. f. inn. Med. 1918. Nr. 6.
[3]) Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1920. Nr. 12.



roten Blutkörperchen gegen hypotonische NaCl-Lösung: Beginn der Hämolyse bei 0,42% NaCl-Lösung. *Thrombocyten fehlend.* Bilirubingehalt des Serums: 1 : 500 000. Retraktion des Blutkuchens fehlend. Gerinnungszeit 3½ Min.

14. IX. 1920. 10 ccm Pferdeserum subcutan.

19. IX. Um die Injektionsstelle lebhafte Rötung und zahlreiche frische Petechien. Am ganzen Körper zahlreiche frische Blutungen und Erythemflecke, Temperatur bis 37,8° C.

24. IX. 1920. Erythem ablassend. Temperatur normal.

Ab. 10. IX. bis 10. X. tägl. 5,0 g Calcium lactic.; trotzdem tgl. frische Hautblutungen.

10. X. Starkes Nasenbluten; steht nicht auf vordere Tamponade und 10,0 ccm Gelatine subcutan.

11. X. Hintere Tamponade. Temperatur bis 38,4° C.

12. X. Tampon entfernt. Keine Blutung mehr; fieberfrei.

19. X. Gewichtszunahme, keine frischen Blutungen.

1. XI. Zahlreiche neue Blutungen, daneben Ödem der Unterschenkel. Harn o. B. Auf Bettruhe geht das Ödem zurück.

30. XI. Im Blute keine Plättchen.

20. XII. Erythr. 4 900 000. Leukoc. 8800, *Plättchen fehlend.* Nachblutungszeit 17 Min. Gerinnungszeit 6 Min.

30. XII. Milzbestrahlung (Zentral-Röntgeninstitut) nach 4, 12, 24 Std. keine Plättchen.

10. I. 1921. Frische Hautblutungen.

13. I. Ab 4^h p. m. profuses Nasenbluten. Coagulentampons.

14. I. Die Blutung steht 5^h p. m.

20. I. Erythroc. 2 000 000, Leuk. 7200, Sahli 50%, Färbeindex 1,2, Plättchen 2000, Polym. neutr. L. 5412 (71%), eos. L. 432 (6%), Lymph. 1, 296 (18%), Monoc. 288 (4%), neutr. Myeloc. 72 (1%); zahlreiche Normoblasten, freie Kerne; Aniso- u. Poikilocytose, Heterochromasie; Nachblutungszeit 7 Min. Gerinnungszeit 5½ Min. Retraktibilität fehlend.

25. I. Keine frischen Hautblutungen.

28. I. Einzelne frische Petechien an den Beinen.

31. I. Zahlreiche frische Petechien; Erythr. 4 160 000. Leuk. 10 600, Sahli 65%, *Plättchen 700,* Polym. neutr. L. 6890 (65%), eos. L. 212 (2%), lymph. 3180 (30%), Monoc. 318 (3%), keine Normobl.

7. II. *Plättchen 2200.* Auf Kneifen entsteht am Oberarm ein großes Hämatom, das Fluktuation aufweist; 4 Std. später Temperatur 37,9°, fällt rasch wieder ab.

22. II. Zahlreiche kleine Blutungen und einige größere an den Beinen. An der Stelle des Hämatomes am Oberarm braune Verfärbung. Erythr. 4,040,000, Leuk. 8000, Sahli 65%, *Plättchen 2500,* Polym. n. L. 4880 (61%), eos. L. 480 (6%), Lymph. 2000 (20%), Monoc. 640 (8%); Nachblutungszeit 10½ Min. Gerinnungszeit 3½ Min.

24. II. Splenektomie in Äthernarkose (ausgeführt vom Oberarzt Dr. *Eichenwald* im Rudolfinerhause). Milzgewicht 120 g. Blutstillung bereitete keine Schwierigkeiten. 5 Std. post. op: Erythr. 4,740,000, Leuk. 25,000, Sahli 60%, *Plättchen 109 000,* Polym. n. L. 23,625 (94,5%), eos. L. 0, Lymph. 5000 (2%), Monoc. 625 (2,5%).

25. II. Temperatur bis 38,6°. Erythr. 3,680,000, Leuk. 42,000, Gerinnungszeit 3 Min. *Plättchen 254 000.*

26. II. Temp. bis 38,4°. Erythr. 3,070,000, Leuk. 24,200, Sahli 50%, Polym. n. L. 19,844 (82%), eos. L. 121 (0,5%), Lymph. 2783 (11,5%), Monoc. 1210 (5%), neutr. Myel. 242 (1%). Spärliche Normoblasten. Retraktibilität des Blutkuchens vorhanden. *Plättchen 386 000.*



1. III. Andauernd Fieber bis 39,0°. Sekretion im lateralen Teile der Wunde *Plättchen 361 000.*

3. III. Fieber bis 39,6°. Erythr. 3,020,000, Leuk. 25,800, Sahli 40%, Polym. n. L. 22,156 (82%), eos. L. 1032 (4%), Lymph. 2064 (8%), Monoc. 1290 (5%), neutr. Myel. 129 (0,5%), bas. Myel. 129 (0,5%). Auf 100 Leukocyten 4,5 Normoblasten. *Plättchen 740 000.*

7. III. Fieber andauernd bis 39,3°. Erythr. 2,870,000, Leuk. 44,000, Polym. n. L. 34,320, (78%) eos. L. 220 (0,5%), Lymph. 3740 (8,5%), neutr. Myel. 1100 (2,5%). bas. Myel. 3300 (7%). Reizungsformen 1320 (3%). Auf 100 Leukocyten 4 Normoblasten. *Plättchen 743 000.*

10. III. Fieberfrei.

11. III. Leuk. 27,500, Nachblutungszeit 2 Min. Polym. n. L. 18,277 (66,5%), eos. L. 1513 (5,5%), Lymph. 5500 (20%), neutr. Myel. 137 (0,5%), bas. Myel. 413 (1,3%,) Monoc. 1650 (6%). Starke Aniso-Poikilocytose, Heterochromasie, einzelne Normoblasten, *Plättchen 741 000.*

25. III. Wohlbefinden, kein Fieber mehr. Keinerlei neue Blutungen, die alten abgeblaßt, starkes Kneifen verursacht keine Blutung. Erythr. 3,380,000, Leuk. 13,200, Sahli 48%, normale Retraktibilität. Polym. n. L. 6798 (51,5%), eos. L. 1,254 (9,5%), Lymph. 3,894 (29,5%), Monoc. 1,254 (9,5%). Einige Normoblasten. *Plättchen 534 000.*

29. IV. Pat. war 1 Monat zu Hause. Hat eine Grippe durchgemacht; dabei keinerlei Blutungen. Leuk. 8720, Sahli 70%, Polym. n. L. 4534 (52%), eos. L. 785 (9%), Lymph. 2398 (27,5%), Monoc. 915 (10,5%), Metamyeloc. 87 (1%) auf 100 Leukocyten 2 Normoblasten. Starke Poikilo-Anisocytose. *Plättchen 290 000.*

24. V. Keinerlei Blutungen, *Plättchen 271 000.*

13. VI. *Plättchen 280 000.*

29. VI. *Plättchen 201 000.* Retraktibilität vorhanden. Keinerlei Blutungen. Bilirubingehalt des Serums unter 1 : 1,000,000.

20. X. *Plättchen 145 000.* Retraktibilität vorhanden, keine Blutungen. Erythr. 4,840,000, Sahli 70%, Leuk. 9900, Polym. n. L. 5643 (57%), eos. L. 792 (8%), bas. L. 49 (0,5%), Lymph. 3019 (30,5%), Monoc. 396 (4%). Erste Menses vor 3 Wochen, mäßige, dreitätige Blutung.

17. XII. *Plättchen 23 000.* Keinerlei Blutungen, Menses regelmäßig, schwach.

Die angeführte Krankengeschichte zeigt, daß es sich hier um einen Fall mit sehr niedrigen Plättchenwerten und ständiger Blutungsneigung handelte; nach stärkeren Blutverlusten folgte meist eine Zeit von etwa 1—2 Wochen Dauer, in der keine frischen Blutungen auftraten; die Plättchenzahl stieg gleichzeitig nicht oder nur ganz unwesentlich an, blieb immer unter 5000. Während der Blutungen kam es zu einem starken Abfall der Erythrocyten; darauf reagierte das Knochenmark mit Ausschwemmung von Normoblasten, jungen Erythrocyten und Leukocyten und in wenigen Tagen war die ursprüngliche Zahl der roten Blutkörperchen wieder erreicht. Die innere Therapie erwies sich als wirkungslos gegenüber den andauernden Hautblutungen und alle üblichen Blutstillungsmittel blieben bei den profusen Nasenblutungen ohnmächtig, so daß, wenn die Blutung nach 24—48 Stunden stand, man nicht den Eindruck hatte, als ob dies ein Verdienst der Therapie sei. — Auch die Röntgenbestrahlung hatte keinen Heilerfolg, ja es trat bald darnach eine besonders starke Blutung auf.



Aus alldem ergab sich die Indikation zur Splenektomie; daneben waren, bei dem $13^{1}/_{2}$jährigen Mädchen demnächst die Menses zu erwarten, die bei dieser Erkrankung besonders heftig auftreten. Auch bestand die Gefahr, daß das Knochenmark den dauernd an seine Regenerationskraft gestellten Ansprüchen allmählich nicht würde nachkommen können. Besteht aber einmal eine schwerere Anämie, so ist die Operation sicher gefährlicher und dann auch möglicherweise ihr Erfolg unsicher.

Nach der Operation war das Bild mit einem Schlage verändert: schon 6 Stunden später waren 109 000 Plättchen vorhanden; das Kind fieberte — es handelte sich vermutlich um das nach Milzexstirpation häufig beschriebene Fieber, dessen Ursache nicht geklärt ist. Während des Fiebers stiegen die Plättchen an, erreichten nach 14 Tagen den höchsten Wert und fielen dann langsam wieder ab. Später stellte sich die Zahl um 200 000 ein. 10 Monate post operationem betrug sie nur 23 000. *Blutungen* irgendwelcher Art sind *nie wieder aufgetreten*. Die Menstruation, die sich 7 Monate nach der Operation einstellte, ist von normaler Dauer und Stärke.

Anschließend sei ein Versuch, den wir am operierten Kinde anstellten, angeführt. Es ist bekannt, daß die Milz eine Rolle beim Auftreten der Anaphylaxie spielt. Vor der Operation hatte das Kind zum Zwecke der Blutstillung Pferdeserum bekommen (vide Krankengeschichte 14. IX. 1920). Wir erfuhren erst später, daß wir eine Reinjektion gemacht hatten, da sie vor 2 Jahren anderwärts zum gleichen Zwecke schon Pferdeserum erhalten hatte. Sie reagierte mit anaphylaktischen Erscheinungen unmittelbar, und Serumexanthem 8 Tage nach der Injektion. Wir suchten nun zu ermitteln, ob sich gleichartige Reaktionen auch nach der Milzexstirpation einstellen würden und gingen wie folgt vor:

2. V. 1921. $10^{h}\,30'$ a. m. Injektion von 10 ccm Pferdeserum subcutan; ab $4^{h}\,30'$ p. m. Temperaturanstieg, um $12^{h}\,30'$ a. m. 38,1°, um $8^{h}\,30'$ a. m. entfiebert. Gegen Mitternacht zweimal Erbrechen, starke Leibschmerzen und Krämpfe; kein Erythem.

3. V. 10^{h} a. m. Leuk. 15,400, *Plättchen 87 500;* Polym. n. L. 10 549 (68,5%), eos. L. 462 (3%), Lymph. 3080 (20%), Monoc. 1309 (8,5%), (vide Krankengesch. 29. 4.).

4. V. 10^{h} a. m. Leuk. 11,600, *Plättchen 88 400*, Polym. n. L. 6670 (57,5%), eos. L. 1218 (10,5%), bas. L. 58 (0,5%), Lymph. 2320 (20%), Monoc. 1333 (11,5%).

5. V. Um 4^{h} p. m. erscheint um die Seruminjektionsstelle ein Erythem, masernartige Flecke, die langsam abblassen und nach 24 Std. verschwunden sind. Dabei kein Fieber.

9. V. Um 3^{h} p. m. Temperaturanstieg und Eruption eines großfleckigen Erythems am ganzen Körper; keine Drüsenschwellungen, keine Blutung, Fieber bis 39,5°.

10. V. Um 8^{h} p. m. entfiebert. Erythem bis auf einige blasse Flecke um die Injektionsstelle geschwunden; Leuk. 15,200, *Plättchen 360 000*, Polym. n. L.



11.172 (73,5%), eos. L. O. Lymph. 3592 (23,5%), Monoc. 228 (1,5%). Reizf. 228 (1,5%).

11. V. Exanthem völlig geschwunden; Leuk. 9100, *Plättchen 490 000*, Polym. n. L. 4498 (48%), eos. L. 910 (10%), Lymph. 3185 (35%), Monoc. 465 (6%), Reizf. 91 (1%).

14. V. 1921. Leuk. 6200, *Plättchen 618 000*, Polym. n. L. 2077 (33,5%), eos. L. 620 (10%), bas. L. 62 (1%), Lymph. 2883 (46,5%), Monoc. 527 (8,5%), bas. Myel. 31 (0,5%).

18. V. Leuk. 6100, *Plättchen 713 000*, Polym. n. L. 3050 (50%), eos. L. 518 (8,5%), bas. L. 61 (1%), Lymph. 2165 (35,5%), Monoc. 305 (5%).

24. V. *Plättchen 271 000.*

Der Versuch, ob ein milzloser Mensch anaphylaktisch reagieren könne, ergab demnach ein positives Resultat. 12 Stunden nach der Seruminjektion kam es zu Erbrechen, Leibschmerzen, Krämpfen, Gleichzeitig sanken die Thrombocyten tief ab. Trotzdem kam es zu keiner Blutung, obwohl schon durch die Anaphylaxie eine Blutungsneigung gegeben ist. 7 Tage nach der Injektion trat unter hohem Fieber ein typisches Serumexanthem auf. Atypisch verhielten sich die eosinophilen Leukocyten, die gleichzeitig aus dem Blute verschwanden und erst nach Abblassen des Exanthems wieder auftraten; die Plättchenzahl stieg nach dem Exanthem an und erreichte nach 9 Tagen den hohen Wert über 700 000.

Mautner[1]) hat experimentell nachgewiesen, daß das Auftreten der Anaphylaxie bei milzexstirpierten Hunden von dem Zeitpunkte der Sensibilisierung abhängt; wird diese vor der Operation vorgenommen, so tritt Anaphylaxie auf (analog unser Fall), wird sie nachher vorgenommen, fehlt sie.

Unsere zweite Beobachtung einer essentiellen Thrombopenie betrifft einen Knaben:

Fall 2. Gustav F., 12 Jahre alt; Anamnese: in der Familie keine Blutungsneigung. War als Kind sehr schwächlich, entwickelte sich langsam; hat zweimal Knochenfrakturen erlitten. Seit längerer Zeit hat er flohstichartige Flecke an den Beinen und bekommt große blaue Flecke auch nach ganz leichten Traumen. Nach einer Zahnextraktion hat er 3 Tage geblutet. Öfters schwaches, einmal 12 Std. anhaltendes Nasenbluten. Nie einen Gelenkprozeß. *Klinischer Befund*: Stark untergewichtiger Knabe; innere Organe o. B. Milz nicht vergrößert. Pirquet und WaR. negativ. An den Beinen mäßig viele Petechien und am Körper verstreut einige größere blaue Flecke. Stauungsbinde und Kneifen erzeugen punktförmige Blutungen.

9. VI. 1921 Blutbefund: Erythr. 5 200 000, Leuk. 10 100, Sahli 85%, *Plättchen 22 600.* Retraktibilität in Spuren; Gerinnungszeit 5 Min. Polym. n. L. 5454 (54%), eos. L. 909 (9%), Lymph. 3333 (33%), Monoc. 404 (4%).

23. VI. bis 12. IX. Hautblutungen bestehen in fast unveränderter Weise; daneben keine anderen Blutungen.

12. IX. *Plättchen 33 400.*

[1]) Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. 82, 116. 1917.



Es handelte sich hier um einen viel geringergradigen Fall von essentieller Thrombopenie. Die Plättchenwerte schwankten während der $2^1/_2$ Beobachtungsmonate zwischen 20 000—35 000. Da es zu keinen stärkeren Blutungen kam, war eine Indikation zu einer Milzexstirpation nicht gegeben.

An diesem Kinde wurde der Einfluß des Calciums und der Proteinkörpertherapie auf die Plättchen studiert, worüber die folgenden Werte Auskunft geben:

11. VII.	11^h a. m.	Plättchen	22,600.	
	12^h 15′	— Injektion von 10,0 ccm Afenil intravenös.		
	12^h 45′ p. m.	— Plättchen	9 750.	Keine frischen Blutungen.
	1^h 15′ p. m.	— „	13 280.	„
	2^h 15′ p. m.	— „	11 750.	
	4^h 15′ p. m.	— „	13 000.	
	6^h 15′ p. m.	— „	23 750.	
12. VII.	10^h 30′ a. m.	— „	18 750.	
	5^h p. m.	— „	23 750.	
13. VII.	10^h 30′ a. m.	— „	20 000.	
14. VII.	10^h 30′ a. m.	— „	24 000.	
17. VII.	10^h a. m.	— „	24 200.	
	12^h 15′ p. m.	— „	von 5,0 ccm Kuhmilch intramuskulär.	
	2^h 15′ p. m.	— „	34 750:	Fieber bis 39.4°.
	4^h 15′ p. m.	— „	33 500:	Fieberfrei.
	6^h 15′ p. m.	— „	35 000.	
18. VII.	10^h a. m.	— „	41 250.	
19. VII.	10^h a. m.	— „	55 000.	
21. VII.	10^h a. m.	— „	86 500.	
22. VII.	10^h a. m.	— „	72 000.	
24. VII.	10^h a. m.	— „	45 000.	
25. VII.	10^h a. m.	— „	36 250.	

Wie zu ersehen, sind nach intravenöser Injektion von Afenil die Plättchen stark abgefallen; $^1/_2$ Stunde nach der Injektion betrugen sie weniger als die halbe Ausgangszahl; nach 6 Stunden war der Abfall ausgeglichen. Danach besteht keine Veranlassung, bei einer essentielle Thrombopenie Calcium therapeutisch zu verwenden. An nicht Thrombopenikern hat *Rösler*[1]) ebenfalls eine Plättchenverminderung nach Calciuminjektion und stomachaler Verabreichung beobachtet. Nach Milchinjektion begannen die Plättchen unmittelbar, schon während des Fiebers anzusteigen. Eine negative Phase, wie sie sonst nach parenteraler Eiweißzufuhr aufzutreten pflegt, wurde bei zweistündiger Untersuchungslatenz vermißt. Es besteht daher für eine Milchinjektion während einer Blutung bei essentieller Thrombopenie auch theoretisch ein Anlaß.

Fall 3. Elischewa R., 21 Jahre, suchte am 20. X. 1921 das Spital auf. Anamnese: geb. in Palästina, dort aufgewachsen. Familie gesund, weder bei Eltern, noch

[1]) Wien. Arch. f. inn. Med. 1921, **2**, 2. Heft, S. 281.



bei Brüdern Blutungsneigung. Soll schon mit 4 Jahren Malaria durchgemacht haben. Später nur sehr selten Anfälle. Im Alter von 12 Jahren anläßlich einer Zahnextraktion heftige Blutung und schon früher Hautblutungen. Erste Menses im 14. Jahr, stets sehr heftig. Im 17. Jahre eine sehr profuse Menorrhagie, weshalb sie zweimal kürettiert wurde. Daneben dauernd Haut- öfters Nasenblutungen. Die Menses weiter außerordentlich stark, so daß die Pat. sehr anämisch und arbeitsunfähig wurde. 1920 eine bedrohliche Menstruation, sie erhielt Pferdeserum; 3 Monate später neuerlich sehr starke Blutung und wieder Pferdeserum, danach anaphylaktischer Schock mit Kollaps. *Klinischer Befund*: Kräftig gebautes Mädchen, in gutem Ernährungszustand, sehr blasse Haut und Schleimhäute; zahlzeiche Petechien und größere Suffusionen in der Haut. Gingiva frei. Thyreoidea diffus mäßig vergrößert. Keine Drüsenvergrößerung, Gelenke frei. Herz, Lungen o. B. Milz am Rippenbogen tastbar. WaR. negativ. Pirquet positiv, kein pathol. Harnbefund. *Blutbefund*: Erythr. 4 200 000, Leuk. 4800, Hämoglobien 40,9% (nach *Autenrieth*). Gerinnungszeit 3 Min., Retraktibilität fehlend. *Plättchen 2750.* Resistenz: Beginn der Hämolyse bei 0,42% NaCl-Lösung. Stauungsversuch erzeugt sofort zahlreiche Petechien. Polym. n. L. 3216 (67%), eos. L. 158,4 (3,3%), bas. L. 48 (1%), Lymph. 830,4 (17,3%), Monoc. 528 (11%), Reizf. 17,2 (0,4%).

25. X. 1921. Elektroferrol 1,0 ccm intravenös (1. Injektion).

27. X. Elektroferrol 1,0 ccm intravenös (2. Injektion).

30. X. 1h 45′ p. m. Leuk. 4900, *Plättchen 3500.* Polym. n. L. 3430 (70%), eos. L. 147 (3%), bas. L. 24,5 (0,5%), Lymph. 980 (20%), Monoc. 318,5 (6,5%).

2h p. m. Kuhmilch 5,0 ccm intramuskulär.

3h p. m. Leuk. 5400, *Plättchen 3750,* keine Plasmodien, kein Fieber. Polym. n. L. 3861 (71,5%), eos. L. 108 (2%), bas. L. 19 (0,5%), Lymph. 1161 (21,5%), Monoc. 243 (4,5%).

4h p. m. Leuk. 5160, *Plättchen 4500.* Keine Plasmodien, kein Fieber.

6h p. m. Leuk. 11 030, *Plättchen 4250.* Keine Plasmodien, kein Fieber.

11h p. m. Leuk. 17 400, *Plättchen 4000.* Keine Plasmodien. Kein Fieber. Polym. n. L. 13 920 (80%), eos. L. 0, bas. L. 87 (0,5%), Lymph. 2349 (13,5%), Monoc. 783 (4,5%), Reizf. 261 (1,5%).

31. X. 8h a. m. Leuk. 7900, *Plättchen 5000.* Polym. n. L. 5135 (65%), eos. L. 158 (2%), bas. L. 118,5 (1,5%), Lymph. 1659 (21%), Monoc. 829 (10,5%).

1. XI. 8h a. m. Leuk. 6700, *Plättchen 7500.* Polym. n. L. 5408,5 (68,5%), eos. L. 134 (2%), bas. 33,5 (0, 5%), Lymph. 1407 (21%). Monoc. 536 (8%).

2. XI. Elektroferrol 1 ccm intravenös (3. Injektion).

3. XI. Leuk. 7200, *Plättchen 7800.* Polym. n. L. 5148 (71,5%), eos. L. 180 (2,5%), bas. L. 36 (0,5%), Lymph. 1368 (19%), Monoc. 432 (6%), Reizf. 36 (0,5%).

6. XI. Hautblutungen unverändert, sonst keine Blutungen.

10h a. m. Erythr. 4,160,000, Hämogl. 46,5 (nach *Autenrieth*), Leuk. 5330, *Plättchen 6000.* Adrenalinversuch:

11h 46′ a. m. — Adrenalin 1,0 ccm subcutan.

11h 56′ a. m. — Leuk. 25 500, *Plättchen 10 100.*

12h 16′ p. m. — Leuk. 15 400, *Plättchen 13 750.*

12h 46′ p. m. — Leuk. 15 400, *Plättchen 7500.*

3h p. m. — Leuk. 15 100, *Plättchen 7250.*



7. XI. Leuk. 5750, *Plättchen 5000*, Heißes Bad, 10 Min. bei 40,0°. Nachher kein Fieber, keine Plasmodien.

8. XI. Elektroferrol 1,0 ccm intravenös (4. Injektion).

11.—16. XI. Starke Menstruation.

17. XI. Erythr. 5 130 000, Hämogl. 42,3%, Nachblutungszeit über 20 Min., Leuk. 7100, *Plättchen 3000*, Polym. n. L. 4686 (66%), eos. L. 177,5 (2,5%), bas. L. 35,5 (0,5%), Lymph. 1597,5 (22,5%), Monoc. 603,5 (8,5%).

18. XI. Elektroferrol 1,0 ccm intravenös (5. Injektion).

25. XI. Viele neue Hautblutungen, in der Nacht mäßig starke Uterinblutung. *Plättchen* 3600.

27. XI. *Plättchen 4000* (Venenblut).

8^h 15′ a. m. Splenektomie (ausgeführt von Prof. Dr. *Ranzi*). Begonnen in Lokalanästhesie, fortgesetzt in Äthernarkose. Dauer 1 Std. *Plättchen im Milzvenenblute 1200.*

4^h p. m. *Plättchen 63 750.*

28. XI. 9^h a. m. Temperatur 38,0°. Erythr. 4 700 000, Leuk. 39 600, *Plättchen 307 000.* Polym. n. L. 34,293 (86,6%), eos. L. 0, Lymph. 1465 (3,7%), Monoc. 3,841 (9,7%), auf 300 Leuk. 1 Normoblast.

30. XI. Temperatur 37,4°, Leuk. 12,600, *Plättchen 820 000*, Polym. n. L. 9650 (75%), eos. L. 83 (0,5%), Lymph. 576 (4,5%), Monoc. 1 764 (14%), Reizf. 504 (4%), neutr. Myel. 195 (1,5%), eos. Myel. 0, bas. Myel. 83 (0,5%). Zahlreiche Quartanaparasiten; Aniso-Poikilocytose, viele punktierte Erythrocyten, Jollykörper. Auf 100 Leuk. — 1 Normoblast.

1. XII. Temperatur bis 40,1°, Erythr. 4 300 000, Leuk. 27 200, *Plättchen 563 000.* Nachblutungszeit 3 Min. Polym. n. L. 22 032 (81%), eos. L. 272 (1%), Lymph. 1904 (7%), Monoc. 1214 (4,5%), Reizf. 1360 (5%), neutr. Myel. 272 (1%), bas. Myel. 136 (0,5%). Viele Quartanaparasiten. Auf 200 Leuk. — 1 Normoblast. Beginn der Chinintherapie 1,5 g tgl.

2. XII. Temperatur bis 38,7°. Leuk. 18 800, *Plättchen 832 000.* Viele Plasmodien.

3. XII. Temp. bis 38,9°. Erythr. 3 710 000, Hämogl. 36%, Leuk. 27 000. *Plättchen 862 000*, Polym. n. L. 22 500 (75%), eos. L. 81 (0,3%), bas. L. 81 (0,3%), Lymph. 1620 (6%), Monoc. 4050 (15%), Reizf. 81 (0,3%), neutr. Myel. 81 (0,3%), bas. Myel. 81 (0,3%), Auf 300 Leuk. — 5 Normoblasten. Weniger Plasmodien.

4. XII. Temp. bis 39,6°, keine Plasmodien. Eiterung der Bauchdeckenwunde und Eröffnung derselben. Harn: kein pathol. Befund.

5. XII. Temp. bis 39,0°, keine Plasmodien im Strich und dickem Tropfen. Ende der Chininkur. Leuk. 29 000, *Plättchen 650 000*, Polym. n. L. 22 765 (78,5%), eos. L. 580 (2%), bas. L. 145 (0,5%), Lymph. 1450 (5%), Monoc. 3190 (11%), Reizf. 290 (1%), neutr. Myel. 580 (2%). Auf 200 Leuk. — 1 Normoblast.

8. XII. Septisches, intermittierendes Fieber. Blutkultur steril. Leuk. 38 200 *Plättchen 830 000*, Polym. n. L. 31 131 (81,5%), eos. L. 573 (1,5%), bas. L. 382 (1%), Monoc. 3056 (8%), Reizf. 382 (1%), neutr. Myel. 1146 (3%), Lymph. 1146 (3%). Keine Plasmodien; starke Aniso-Poikilocytose, Heterochromasie. Auf 100 Leuk. — 8 Normoblasten.

10. XII. Mittels Röntgenuntersuchung und Probepunktion wird ein subphrenischer Abszeß festgestellt. Thorakotomie links.

14. XII. Andauernd remittierendes Fieber. Leuk. 29 400, *Plättchen 1 150 000.*

18. XII. Fieber, Schüttelfröste. Hämogl. 35%, Leuk. 20 400, *Plättche 895 000.*

26. XII. Exitus letalis. (Autopsie verweigert.)

Milzgewicht: 320 g. Glatte Oberfläche, Pulpa nicht abstreifbar.

Patholog. histolog. Befund (Dr. *Jaffé*, Institut f. allg. u. exp. Pathologie). (Fixation: Zenker-Heley-Maximow. Färbung: Panchrom Pappenheim.)



Die Sinus sind von mittlerer Weite und mit Zellen angefüllt. Rote Blutkörperchen, Lymphocyten, polymorphkernige und eosinophile Leukocyten bilden ihren Inhalt. In manchen Sinus finden sich größere Mengen von Blutplättchen. Sie sind von ungleicher Größe, öfters zusammengesintert und bisweilen den aufgequollenen Endothelien dicht angelagert. Auch im Innern von Endothelien und von frei liegenden Makrophagen sieht man sie, wenngleich selten. Die Anhäufungen der Blutplättchen werden gewöhnlich von wolkenförmigen Massen umgeben. Diese Massen setzen sich aus kleinen blaßrosa gefärbten regelmäßig geformten Scheibchen zusammen und man gewinnt den Eindruck, als ob die Plättchen in die umgebenden blassen Körperchen übergehen würden.

Das reticuläre Gerüst der Pulpastränge erscheint verbreitert und durch das vermehrte Stroma und durch den Zellreichtum der Stränge ist hier die Unterscheidung der Plättchen erschwert. Jedenfalls ist ihre Zahl in diesem Teil keine große. Unter den Pulpaelementen überwiegen größere lymphoide, stark basophile Zellen und Lymphocyten. Auch reichliche Erythrocyten trifft man hier vor, ferner neutrophile und eosinophile Leukocyten, ab und zu eosinophile Myelocyten und ganz vereinzelte Normoblasten. Plasmazellen sind sehr selten.

Die Malpighischen Körperchen sind klein, ihre Keimzentren bestehen nur aus wenigen Zellen. In den Randpartien liegen zwischen den Lymphocyten neutrophile Leukocyten.

Die beigefügte Abbildung soll einen Sinus demonstrieren, der zahlreiche Plättchen, sowie die wolkenförmigen Massen, die diese umgeben, enthält; es scheint, daß die Plättchen dort abgefangen, angereichert und zerstört werden; die wolkigen Massen würden dann aus zerstörten Plättchen bestehen, wofür auch ihre Zusammensetzung aus regelmäßigen, blassen Scheibchen spricht. Die Plättchen liegen den Endothelien dicht an und es mag dieser Kontakt mit der Zerstörung verknüpft sein. Die phagocytierten Plättchen sprechen dafür, daß ein Teil auch intracellulär zerstört wird.


Abb. 1.

Die Indikation zur Splenektomie war hier durch das chronische, seit Jahren bestehende Leiden gegeben, das die Patientin dauernd arbeitsunfähig machte. Mehrere Male war sie nach profusen Menorrhagien kollabiert und nach den Aussagen der Ärzte in Lebensgefahr gewesen. Nur ihres Leidens wegen kam sie nach Wien. Nach unserer Erfahrung ist die Splenektomie die einzige Therapie, die zur Heilung führen kann. Leider hat ein subphrenischer Absceß im Gebiete der

exstirpierten Milz den Exitus letalis 29 Tage nach der Operation herbeigeführt. Die Wirkung der Operation auf die Plättchen war eine ebenso prompte, wie im Falle 1; es erfolgte ein unmittelbarer Anstieg und damit hörte auch jedwede Blutung auf, selbst durch den septischen Zustand wurden keine Blutungen herbeigeführt. Unter dem Einflusse des Fiebers stiegen die Plättchen auf maximale Werte von über 1 000 000.

Vor der Operation war sowohl nach Milch- als nach Adrenalininjektion, wie es bei letzterer auch *Gorke*[1]) beschreibt, zu einem leichten Anstieg der Plättchen gekommen, der schnell vorüberging. Weder durch diese Mittel, noch durch ein heißes Bad konnte ein Malariaanfall provoziert werden. Elektroferrol erhielt die Patientin aus einer theoretischen Überlegung: wie seit *Filippi*[2]) bekannt ist, wird Eisen nach Injektion eisenhaltiger Flüssigkeiten im reticulo-endothelialen Gewebe gespeichert. Durch Besetzung dieses Gewebes konnte der Ikterus nach Toluylendiaminvergiftung bei Gänsen vermieden werden, wie *Eppinger*[3]) gezeigt hat. In unserem Falle, sollte erprobt werden, ob das reticuloendotheliale Gewebe, dem die Zerstörung der Plättchen zugeschrieben wird, auf diese Weise ausgeschaltet werden kann. Der Erfolg blieb jedoch aus. — Interessant ist das Auftreten der Malaria unmittelbar nach der Operation. Die vorher angewendeten Provokationsmittel hatten keinen Anfall ausgelöst. Von diesen Mitteln wird angenommen, daß sie auf die Milz wirken. Diese war, wie die Exstirpation ergab, frei von Plasmodien und Pigment. So muß man annehmen, daß die Plasmodien nur im Knochenmarke saßen; nach der Milzexstirpation kam es zu einer starken Knochenmarkreizung, wie die Ausschwemmung vieler Myelocyten, Normoblasten, Leukocytenjugendformen beweist, mit denen auch die Plasmodien ins Blut gelangten. — Zu überlegen ist ferner, ob zwischen Thrompenie und Malaria ein Zusammenhang bestand, resp. ob die Malaria den Plättchenmangel verursachte. Daß bei den verschiedenen Malariaformen Plättchenstürze und Blutungen auftreten, ist schon längere Zeit bekannt, neuerdings hat *Henke*[4]) darüber ausführlich berichtet; stets aber wurden diese Erscheinungen nur im Malariaanfall beobachtet und schwanden nach demselben. Im Falle 3 lagen die Verhältnisse ganz anders. Es bestanden andauernd ganz niedrige Plättchenwerte und Blutungsneigung, ohne daß Malariaanfälle oder Plasmodien im Blute aufgetreten wären. Erst nach der Milzexstirpation kam es zu einigen Anfällen, während dieser zeigten jedoch die Plättchen übernormale Zahlen und es kam zu keinerlei Blutung. Damit ist wohl die Berechtigung gegeben, anzunehmen, daß

[1]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136**, 93. 1921.
[2]) Zieglers Beitr. **16**, 1894.
[3]) Das hepato-lienale System. Julius Springer, Berlin 1910.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. **91**, 198. 1921.



Thrombopenie und Malaria hier unabhängig voneinander bei demselben Individuum auftraten, resp. daß es sich um eine essentielle Thrombopenie handelte, was auch die Wirkung der Operation auf die Plättchen bewies.

Zusammenfassung.

1. Die Plättchenzahl im Milzvenenblute ergab einen niedrigeren Wert, als gleichzeitig im peripheren Venenblute (1200 zu 4000). Damit wird die Annahme, daß die Milz die Plättchen direkt zerstört, bestätigt.

2. Röntgentiefenbestrahlung (Fall 1) hatte keinen günstigen Einfluß auf das Krankheitsbild.

3. Unmittelbar nach der Milzexstirpation folgte ein starker Plättchenanstieg auf übernormale Werte (Fall 1 und 3). Ihre Zahl sank dann auf normale und unternormale Werte (23 000 Plättchen), trotzdem kam es während einjähriger Beobachtung zu keiner Blutung (Fall 1).

4. Milzexstirpation verhindert nach erfolgter Sensibilisierung auch beim Menschen, wie schon vom Tiere bekannt, nicht das Auftreten einer Anaphylaxie bei Reinjektion (Fall 1).

5. Während der anaphylaktischen Erscheinungen sanken beim milzexstirpierten Kinde die Plättchen tief ab (von 200 000 auf 87 000) und erreichten während und nach dem Serumexanthem übernormale Werte (713 000).

6. Während des Serumexanthems verschwanden bei dem milzexstirpierten Kinde die eosinophilen Leukocyten aus dem Blute (Abfall von 10,5% auf 0).

7. Afenilinjektion bewirkte bei einem Knaben (Fall 2) mit essentieller Thrombopenie unmittelbar starken Abfall der Thrombocyten (von 22 600 auf 9750 innerhalb einer $^1/_2$ Stunde).

8. Milchinjektion bewirkte bei dem gleichen Kind einen starken Anstieg der Plättchen, der unmittelbar (nach 2 Stunden) einsetzte, und nach 4 Tagen das Maximum erreichte (24 200 Plättchen vor, 68 500 Plättchen 4 Tage nach der Injektion). In Fall 3 kam es ebenso unmittelbar zum Plättchenanstieg und der höchste Wert wurde auch nach 4 Tagen erreicht (3500 Plättchen vor, 7800 Plättchen 4 Tage nach der Injektion).

9. Adrenalin bewirkte (Fall 3) einen Plättchenanstieg, der sein Maximum $^1/_2$ Stunde post injectionem erreichte (6000 Plättchen vor, 13 700 Plättchen $^1/_2$ Stunde nach der Injektion).

10. Elektroferrol intravenös (Fall 3) war ohne Einfluß auf Plättchenzahl und Blutungsneigung.



Zur Ätiologie der Infektionskrankheiten, besonders der Diphtherie.

Von

Dr. L. Paneth,

Direktor der bakteriologischen Abteilung im Krankenhaus am Urban, Berlin.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. März 1922.)

Die einseitig bakteriologische Betrachtung der Infektionskrankheiten, die sich jetzt ihrem Ende zu nähern scheint, war ein echtes Kind der mechanistischen Naturauffassung. Man hielt sich an das Sicht- und Greifbare; was nicht im Reagensglas oder unter dem Mikroskop klipp und klar nachgewiesen werden konnte, wurde als „Spekulation" beiseite geschoben, wichtige Erfahrungsbegriffe der alten Medizin, z. B. die Erkältung, kurzerhand zum alten Eisen geworfen, ja der vielfach dunkle, aber ganz unentbehrliche Begriff der *Disposition* als „Deckmantel unserer Unwissenheit"[1]) verhöhnt.

Diese Starrheit der Blickrichtung hatte zweifellos ihre großen Vorteile. Sie trieb dazu, die durch die *Koch*sche Methodik eröffneten neuen Wege bis ans Ende zu gehen, dem *einen* Faktor eine so leidenschaftliche und spezialisierte Aufmerksamkeit zu widmen, als ob er der *einzige* wäre, und behütete davor, sich vorzeitig mit allgemeinen oder unklaren Vorstellungen zu bescheiden. Es sind das genau die Vorteile, welche die mechanistische Ansicht für den Fortschritt der biologischen Wissenschaften überhaupt bietet. Ihre Nachteile werden sichtbar, sobald die Probleme über den Bereich von Spezialforschungen hinaus greifen: alsdann kann es nicht ausbleiben, daß in dem eingeengten Blickfeld die kleinen Zusammenhänge viel deutlicher erscheinen als die großen, und daß die im Sicht- und Greifbaren erzielten Resultate sowohl in ihrer Bedeutung als in ihrer Sicherheit weit überschätzt werden. Dann ist aber auch der Punkt erreicht, wo die vom Standpunkt der Gesamtwissenschaft aus orientierte Kritik einzusetzen hat, um zu prüfen, welcher Platz den Ergebnissen der Spezialforschung zukommt, und wie es mit ihrer vermeintlichen Sicherheit beschaffen ist.

[1]) *v. Dungern*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **21**. 1897.



An diesem kritischen Punkt ist, wie uns scheint, das Verhältnis der Bakteriologie zur Pathologie nunmehr angelangt. Zwar hat es während der ganzen Dauer der bakteriologischen Ära nicht an einzelnen Forschern gefehlt, die, der Zeitströmung trotzend, auch zur Zeit der lautesten Triumphe, das Echte von den Übertreibungen zu sondern mahnten (z. B. *Baumgarten*, *Lubarsch*); aber solche vereinzelnte Stimmen kritischer Besonnenheit konnten keinen kräftigen Widerhall finden, solange die einseitige Einstellung noch immer Erfolge brachte, also relativ berechtigt war; auch war damals, als noch fast jeder Tag neue Tatsachen und Gesichtspunkte förderte, die Zeit für eine systematische Revision der Prinzipien gewiß nicht geeignet. —

Im folgenden soll der Versuch gemacht werden, an dem Beispiel einer bestimmten Infektionskrankheit, das Kernproblem der Bakteriologie einer solchen Revision zu unterwerfen: das *Problem der Ätiologie*, die Frage nach dem Verhältnis zwischen Krankheit und „Erreger". Wir wählen zu diesem Versuch die *Diphtherie* — eine Krankheit, deren Tatsachenmaterial ziemlich klar vor uns liegt, die sehr gut und sehr eingehend in jeder Richtung bearbeitet ist, und deren ätiologische Betrachtung uns doch Gelegenheit geben, ja uns nötigen wird, die allgemeinen, für *jede* Infektionskrankheit wichtigen Probleme in ganzer Breite aufzurollen.

Wo immer in der bakteriologischen Literatur die Dignität eines Krankheitserregers bewiesen oder angefochten werden soll, findet man die *Kochschen Postulate* erwähnt, und zwar werden sie bis in die neueste Zeit hinein wie unanfechtbare Dogmen zur Entscheidung letzter Instanz zitiert. Können sie diesen Rang in Wahrheit noch beanspruchen?

Was zunächst den Inhalt der erwähnten Postulate angeht, so ist er in den verschiedenen Formulierungen wesentlich derselbe, nur die Strenge, mit der auf Erfüllung der einzelnen Punkte bestanden wird, wechselt einigermaßen. Für unsere Zwecke wird es genügen, zwei offizielle Äußerungen der *Koch*schen Schule zu zitieren. Folgendermaßen umschreibt im Jahre 1883 *Löffler* in seiner grundlegenden Arbeit über Diphtherie „. . . jene drei Postulate . . ., deren Erfüllung für den strikten Beweis der parasitären Natur einer jeden derartigen Krankheit unumgänglich notwendig ist:

1. Es müssen konstant in den lokal erkrankten Partien Organismen in typischer Anordnung nachgewiesen werden,

2. die Organismen, welchen nach ihrem Verhalten zu den erkrankten Teilen eine Bedeutung für das Zustandekommen dieser Veränderungen beizulegen wäre, müssen isoliert und rein gezüchtet werden,

3. mit den Reinkulturen muß die Krankheit experimentell wieder erzeugt werden können."



Im Jahre 1890 formuliert *Robert Koch* selbst seine Forderungen in dieser Form:

„. . . Erstens, daß der Parasit in jedem einzelnen Falle der betreffenden Krankheit anzutreffen ist, und zwar unter Verhältnissen, welche den pathologischen Veränderungen und dem klinischen Verlauf der Krankheit entsprechen; zweitens, daß er bei keiner anderen Krankheit als zufälliger und nicht pathogener Schmarotzer vorkommt; und drittens, daß er, von dem Körper vollkommen isoliert und in Reinkulturen hinreichend oft umgezüchtet, imstande ist, von neuem die Krankheit zu erzeugen.“ — Diese Forderungen, erklärt *Koch*, habe man im Beginn der bakteriologischen Ära stellen müssen; die seither gemachten Erfahrungen, die alle in dem gleichen Sinne sprächen, ließen die letzte Forderung nicht mehr als unumgänglich erscheinen, sondern man könne nunmehr behaupten, daß, wenn „. . . das regelmäßige und ausschließliche Vorkommen des Parasiten nachgewiesen wurde, damit der ursächliche Zusammenhang zwischen Parasit und Krankheit auch vollgültig bewiesen ist.“

Wenn wir von der Milderung, die dieser letzte Satz bringt, zunächst absehen, so stimmen die beiden Formeln wohl nicht im Wortlaut, aber doch in ihrem Sinn völlig überein: denn *Kochs* zweite Forderung: („bei keiner anderen Krankheit“) ist von *Löffler* nicht etwa für überflüssig gehalten, sondern offenbar als völlig selbstverständlich weggelassen worden, das geht aus dem übrigen Text seiner Abhandlung unzweifelhaft hervor; übrigens wäre auch bei *Koch* nach den zitierten Worten sinngemäß zu ergänzen: „und auch bei keinem Gesunden.“

Es handelt sich also, wenn wir möglichst knapp zusammenfassen, um diese Forderungen: *Koinzidenz des Vorkommens von Parasit und Krankheit* (1. und 2. *Koch*sches Postulat) und *experimentelle Erzeugung der Krankheit mit Reinkultur des Parasiten* (3. *Koch*sches Postulat).

Bevor wir aber in die Diskussion und spezielle Anwendung der Formeln eintreten, ist es notwendig, die beiden Begriffe, mit denen sie operieren, jeden für sich zu untersuchen.

Bekanntlich war, bis zum Auftreten *Robert Kochs*, die *Konstenz der Arten* für bakterielle Lebewesen nichts weniger als anerkannt.

Die große Wichtigkeit der Frage aber für alle ätiologischen Bestrebungen ist klar: Wenn eine Bakterienart sich ohne weiteres in eine andere verwandeln kann, dann hat es wenig Sinn, einzelne Arten einzelnen Krankheiten zuzuordnen; und wenn die in Krankheitsherden aufgefundenen Bakterien keine *wesentlich* anderen wären, als die in der ganzen Natur vorkommenden harmlosen Schmarotzer, dann müßte man wohl schließen, daß auch ihr vermehrtes und allenfalls etwas verändertes Auftreten im kranken Körper viel eher eine *Wirkung* der pathologischen Veränderung sein dürfte, als ihre Ursache.



Es wäre mit einem Wort unmöglich, einen so schwankenden Begriff, wie die beliebig veränderliche Bakterie, zur ätiologischen Erhellung von wohlcharakterisierten Krankheiten zu gebrauchen.

Die Kämpfe, welche *Koch* hierüber mit seinen Gegnern, vornehmlich mit *Naegeli*, führte, sind bekannt und brauchen hier nicht im einzelnen geschildert zu werden. Sie endeten — damals — mit dem vollständigen Sieg der *Koch*schen Lehre. Doch wollen wir sogleich anmerken, daß *Koch* selber keineswegs die Möglichkeit von Variationen der Bakterienarten leugnete, er verlangte aber „Beweise, unumstößliche Beweise". Und was *Naegelis* Schule vorbrachte, waren allerdings keine Beweise.

Daß im Bakterienreich eine absolute Konstanz der Arten stattfinden sollte, ist schon aus allgemeinen — descendenztheoretischen — Erwägungen wenig wahrscheinlich; aber eine solche *absolute* Konstanz steht auch für unser Problem gar nicht in Frage: Mögen immerhin im Laufe der Erdentwicklung aus einfachen niederen Spezies höhere komplizierte hervorgegangen sein: dies kümmert uns wenig, wenn nur *jetzt*, innerhalb der für unsere Beobachtungen, für Ausbruch und Heilung der Krankheiten, für Entstehen und Erlöschen der Epidemien in Betracht kommenden Zeiträume, die einmal bestehenden Arten ihren Artcharakter bewahren.

Der *rein praktische Ausgangspunkt aller medizinischen Forschung* tritt hier hervor, dem wir im Laufe dieser Abhandlung noch öfter begegnen werden. Die vorhin umschriebene *relative Konstanz* der Bakterienarten ist es also, um die allein der Streit ging und geht. Sie ohne weiteres als gegeben anzunehmen, solange nur keine Gegenbeweise erbracht wurden, spricht sehr für *Kochs* unbeirrbaren Forscherinstinkt. Denn nur, indem man sich in Prinzipien und Methodik so benahm, *als ob* man es mit lauter unveränderlichen Wesenheiten zu tun hätte, konnte das Gebäude der Bakteriologie so rasch und sicher errichtet werden, wie es auf dem Grunde der — an sich berechtigten — Skepsis und Unsicherheit nie möglich gewesen wär. *Nachher* konnten gern, selbst aus dem Fundament, ein paar Steine herausgenommen werden, ohne das Ganze zu gefährden.

Aber noch während die meisten Vertreter der Wissenschaft die *Koch*schen Dogmen ohne jeden Abzug gelten ließen, wurden von einigen unabhängigen Forschern Beobachtungen gemacht, die recht wohl als Material zu den verlangten „unumstößlichen Beweisen" gelten konnten, weil sie — im Gegensatz zu *Naegelis* Behauptungen — in strenger Befolgung der *Koch*schen Methodik gewonnen waren. *Lubarsch*[1]) hat 1898 zwei Fälle von Diphtherie kritisch untersucht, in welchen nicht bloß die Tonsillen, sondern auch Nase, Conjunctiva und Ohr spezifisch er-

[1]) Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. Berlin 1899.



krankt waren. Er erhielt, bei stets gleichbleibender Kulturmethode, folgende Ergebnisse. „Von dem *Tonsillenbelag* wachsen Diphtheriebacillenkolonien von typischem Aussehen, die Individuen zart und schlank, zahlreiche Keulenbildung. Virulenz: Meerschweinchen starben nach 50—60 Stunden bei subcutaner Impfung.

Vom Belag der *Conjunctiva* Wachstum der reingezüchteten Bacillen etwas üppiger wie das der Tonsillenbacillen; Form der einzelnen Individuen etwas plumper, reichliche Keulenbildung. Virulenz: Meerschweinchen starben 9—10 Tage nach subcutaner Impfung.

Vom *Naseneiter* Kulturen auf Agar üppig, mehr den Pseudodiphtheriebacillen gleichend; einzelne Individuen plumper; Keulen- und Kolbenbildung nur mäßig zahlreich. Virulenz negativ, Toxizität vorhanden: Injektion von 5 ccm Bouillonkultur in die Bauchhöhle von Meerschweinchen bringt den Tod der Tiere nach 3—4 Tagen hervor. Sektionsbefund: Hämorrhagische Transsudate im Pleurasack, Hyperämie der Nebennieren.

Vom *Ohreiter* ziemlich der gleiche Befund wie bei den Kulturen aus der Nase. Die Stäbchen eher noch plumper, Toxizität noch etwas geringer." Neisserfärbung war bei allen vier Kulturen positiv. Besonders bemerkenswert ist es nun, „daß während der durch etwa 4 Wochen hindurch vorgenommenen Untersuchungen des Rachens, der Conjunctiva, sowie der Nase und des Ohrs, die in Conjunctiva und Rachen stets noch vorhandenen Pilze in allen Eigenschaften denen der Nase und des Ohrs immer ähnlicher wurden" und „daß sie schließlich alle und jede Virulenz verloren hatten".

Wer diese Schilderung unbefangen auf sich wirken läßt, kann sich wohl dem Schluß nicht entziehen, daß hier eine Umwandlung *von Diphtherie- in Pseudodiphtheriebacillen erfolgt ist.*

Solche Unbefangenheit war aber damals, wenigstens in Deutschland, nicht vorhanden, und Beobachtungen wie die eben mitgeteilten, vermochten die herrschenden Lehrmeinungen, erstens von der Konstanz der Arten, zweitens von der Artverschiedenheit der Diphtherie und Pseudodiphtherie nicht zu erschüttern. — Allenfalls konnte man damals noch einwenden, daß der exakte Beweis für die erfolgte Umwandlung nicht erbracht sei, da die am Ende allein übrigbleibenden Pseudodiphtheriebacillen als ubiquitäre Pilze schließlich auch anderswoher zugewandert sein und die „echten" verdrängt haben konnten — wobei allerdings die *allmähliche* Veränderung aller Eigenschaften der „echten" *in der Richtung zu den Pseudobacillen* eine schwer zu erklärende Merkwürdigkeit blieb.

Die durch viele Jahre sich hinziehende Kontroverse über die Artabgrenzung des Diphtheriebacillus braucht in ihren einzelnen Phasen hier um so weniger besprochen zu werden, als sie in der Hauptsache kein



weiteres Beweismaterial, sondern nur ein wiederholtes Feststellen der beiderseitigen Ansichten brachte. Nur im Vorübergehen sei erwähnt, daß in Frankreich und in Amerika sich „Unitarier" von gewichtigem Namen fanden (z. B. *Roux*), während in Deutschland die „Dualisten" ziemlich unbestritten herrschten. Noch im Jahre 1913, auf der 7. Tagung der mikrobiologischen Vereinigung, konnte *Neisser* der Ansicht der überwiegenden Mehrzahl Ausdruck geben, indem er in bestimmtester Form erklärte: „daß der Diphtheriebacillus ein ... obligater menschlicher Parasit ist, der sehr wohl charakterisiert und in den allermeisten Fällen gut erkennbar ist, der seine Eigenschaften außerordentlich konstant beibehält, und dessen Übergang in ähnliche Arten bisher ebenso unbewiesen ist, wie das „Wildwerden" der diphtheroiden Bacillen".

Angesichts der „außerordentlichen Konstanz der Eigenschaften" wirkt dann freilich die Einteilung, die *Neisser* weiterhin gibt, etwas überraschend. Er muß nämlich, um den Tatsachen gerecht zu werden, folgende Typen unterscheiden:

1. Typische virulente;
2. typische avirulente;
3. atypische avirulente;

dazu gehört ein Bacillus, wenn er, abgesehen von mangelndem Giftbildungsvermögen, in *einer* wesentlichen Eigenschaft, „*entweder* bezüglich seiner Form *oder* seiner Färbbarkeit *oder* seinem Wachstum *oder* seiner Säurebildhng von dem typischen Bilde abweicht".

4. Diphtheroide Bacillen; das sind atoxische Stämme, die „*in mehr als einem wesentlichen Punkte* vom Diphtheriebacillus verschieden sind".

Also: Ein atoxischer Bacillus, der sich z. B. nach seiner Färbbarkeit *oder* seiner Säurebildung abweichend verhält, ist ein avirulenter atypischer Diphtheriebacillus; wenn einer aber in Färbbarkeit *und* Säurebildung abweicht, so gehört er einer anderen Species an, die vom Diphtheriebacillus scharf getrennt ist. — Zu solchen Künstlichkeiten mußte der orthodoxe Unitarismus sich verstehen!

Auf derselben wissenschaftlichen Tagung wurden aber Mitteilungen gemacht, welche geeignet schienen, den Hauptpunkt der Frage wesentlich schärfer zu beleuchten. — Nach mehrfachen Studien über die Variabilität anderer Bacillen hatte *Bernhardt* in Gemeinschaft mit mir auch die bezüglichen Verhältnisse des Diphtheriebacillus planmäßig untersucht. Nachdem über die *allmähliche* Umwandlung von typischen Diphtheriebacillen über alle Zwischenstufen hinweg zu völlig Pseudo-Di-artigen Stäbchen eine Fülle von Beobachtungen gemacht waren, die ganz in der Richtung der oben mitgeteilten Befunde von *Lubarsch*[1]) lagen — auch die von vornherein mehr abweichenden Formen bei Nasen-

[1]) Die uns damals unbekannt waren!



Diphtherie wurden an eindrucksvollen Beispielen konstatiert —, gelang es, die bis dahin fehlende *experimentelle Umwandlung von Di in Pseudodiphtheriebacillen* im Tierversuch durchzuführen. Die Einwände, die noch erhoben werden konnten: 1. daß schon die Ausgangskulturen mit Pseudo-Stäbchen verunreinigt gewesen seien, 2. daß der so häufige Pseudobacillus eben auch zufällig im Blut der Versuchstiere enthalten gewesen, wurden dadurch widerlegt, daß ad 1 genau die gleichen Umwandlungen wie mit selbstgezüchteten Stämmen auch mit der sog. amerikanischen Diphtherie gelangen, einem Stamm also, der seit 10 Jahren fortgezüchtet wird, und von dem niemand behaupten wird, daß er jetzt noch mit Pseudo-Di verunreinigt sei; und ad 2 die gleichen Wirkungen, welche die Passage durch den Tierkörper hervorgebracht hatte, *auch im Reagensglas* durch Meerschweinchen-Serum erzielt werden konnte, dessen Sterilität durch Kontrollaussaaten bewiesen war.

Die damals mitgeteilten Ergebnisse sind von allen Nachprüfern, ich nenne *Römer* und *Schmitz*, bestätigt worden, so daß an ihrem Zutreffen nicht mehr gezweifelt werden kann. — Es ist also — um das Tatsächliche zusammenzufassen — möglich, aus vollvirulenten, in jeder Hinsicht typischen D.-B. (Neissers Gruppe 1) durch experimentelle Einwirkung Stämme zu erzeugen, die in Neissers Gruppe 4, also zu einer seiner Meinung nach ganz andern Spezies gehören; die erhaltenen Bacillen sind *atoxisch*, und zeigen auf Agar das *Wachstum* der *Hoffmann-Wellenhof*schen, in einigen Fällen auch der Xerose-Stäbchen, welchem makroskopischen Bilde dann auch das morphologisch und *tinktorielle* Verhalten genau entspricht. Daneben werden alle möglichen Zwischenformen erhalten, die Neissers Gruppen 2 und 3 zuzuweisen wären, und auch noch Übergänge zwischen 1 und 2, ja 1 und 3, sogar 1 und 4, in Gestalt *verminderter* Toxität mit mehr oder weniger weitgehender Alteration morphologischer und tinktorieller Merkmale. *Eine Rückführung oder Aufzüchtung völlig atoxischer Stäbchen in virulente Di-B. ist uns so wenig wie anderen gelungen.*

Ob dieser negative Erfolg lediglich technische oder aber prinzipielle Bedeutung hat, kann erst die Zukunft entscheiden.

Inzwischen läßt sich schon feststellen, daß die experimentell erzeugten Veränderungen — und darin liegt wohl ihre wesentliche Bedeutung — eine bis ins einzelne gehende Parallelität zeigen zu den in länger dauernden Krankheitsfällen, oder an ungewöhnlichen Standorten vorkommenden Abweichungen vom typischen Bilde der Di.

Auch die Dualisten anerkennen ja einerseits die *Schwierigkeit der Diagnose* (d. h. also das häufige Vorkommen atypischer Formen) bei Bacillenträgern und bei Nasen-Di, andererseits *die häufige Auffindung von Pseudodiphtherie,* in eben den gleichen Fällen. Es liegt wohl sehr



nahe, beide Gruppen von Erscheinungen in ähnlicher Weise vom Standpunkt der Unitarier aus zu erklären.

Die einzelnen Punkte der Übereinstimmung hier nochmals hervorzuheben, dürfen wir uns wohl ersparen, nur darauf sei ausdrücklich hingewiesen, daß wie im Experiment, so auch im natürlichen Krankheitsverlauf immer nur eine (kurz gesagt) *Depotenzierung* der Di.-B. beobachtet werden konnte, niemals ein „Wildwerden" diphtheroider Stäbchen.

Wir haben also, bei Würdigung des beobachteten und experimentellen Materials, nur die eine Alternative vor uns: Entweder wir halten den dualistischen Standpunkt fest (wie es *Neisser* auf dem erwähnten Kongreß auch nach Anhörung der gelungenen Umzüchtungsversuche ausdrücklich tat) — dann ist die Artkonstanz durchbrochen, die eine Grundlage der bakteriologischen Wissenschaft erledigt; oder aber wir entschließen uns zu einer *Erweiterung des Artbegriffs*, so daß in der Spezies des Di.-B. auch die Pseudodiphtheriebacillen (des Hoffmann-Wellenhof- sowie der Xerose-Typ) Platz finden, und natürlich um so mehr alle Zwischenformen. — Die Entscheidung der Alternative kann, nach allem Ausgeführten, m. E. nicht zweifelhaft sein: sie muß im unitarischen Sinne ausfallen, womit alle Schwierigkeiten eine zwanglose Erledigung finden. Die Pseudodiphtheriebacillen sind für diese Auffassung *avirulente Abkömmlinge der typischen Bacillen*, wie es solche bei sehr vielen Bakterienarten gibt. Das Eigentümliche der Diphtherie besteht nur darin, daß ihre Erreger mit dem Verlust der Virulenz sehr häufig solche kulturelle und morphologische Veränderungen erleiden, die für unsere Hilfsmittel leicht erkennbar sind und daher *das Aussondern der abgearteten Typen erleichtern.*

Wir kommen also zu dem Schluß, daß die Variabilität der Bakterien, speziell der D.-B. wesentlich weiter geht, als Kochs Schüler annahmen, daß aber zu einer Aufhebung des Artbegriffs kein Anlaß ist, da man mit einer genau umschriebenen *Erweiterung derselben* auskommt.

Die Frage ist nun, ob die erwähnten Erscheinungen von Veränderlichkeit bzw. die Erweiterung des Artumfanges für unser *ätiologisches Problem* von Belang ist. Unzweifelhaft wäre dies der Fall, wenn die Möglichkeit einer Umwandlung von Pseudo-Di in virulente Di.-B. angenommen werden müßte. Sollte eine solche jemals wahrscheinlich gemacht werden, so müßten vor allem die Bedingungen studiert werden, die zu ihrem Eintreten erforderlich sind, erst dann könnte entschieden werden, ob und inwiefern unsere ätiologischen Vorstellungen zu modifizieren sind; aber bis jetzt ist, wie gesagt, für ein Virulentwerden avirulenter Keime nicht einmal ein Wahrscheinlichkeitsbeweis erbracht.

Ferner würde es die Übersichtlichkeit der bezüglichen Einzelfragen entschieden stören, wenn ein *regelloses Variieren* der Eigenschaften



innerhalb der Grenzen des typischen D.-B. und des Pseudo-D.-B. stattfände. Dies ist aber keineswegs der Fall. Die Veränderungen gehen nach Gesetzen vor sich, deren Einzelheiten noch vielfach unklar[1]), deren allgemeine Richtung aber sehr deutlich ist: ein Abbau der pathogenen und der mit ihnen in offenbarer Korrelation stehenden Eigenschaften unter der Gegenwirkung des befallenen Körpers (vermutlich bestimmter Serumkräfte). *Wir wissen, unter welchen Umständen wir abgeartete Formen erwarten dürfen.* Die Sicherheit, welche allerdings nur größere Erfahrung gewährt, geht darin so weit, daß man bei ein und demselben bakteriologischen Befund eine positive oder eine negative Wahrscheinlichkeitsdiagnose aussprechen kann, je nachdem das Material von einer wochenalten Nasen-Diphtherie stammt, wo abgeartete Formen die Regel sind, oder aber von einem frischen Rachenfall, der solche erfahrungsgemäß nicht aufweist.

Eine unleugbare Schwierigkeit liegt darin, daß wir es einer Pseudodiphtheriekultur nicht ansehen können, ob sie von ubiquitären Saprophyten, oder von abgearteten Di.-B. herstammt; wissen wir doch nicht, ob ein all seiner charakteristischen Merkmale entkleideter Di.-B. wirklich in das Meer der harmlosen Schmarotzer, aus dem er vielleicht im Lauf der phylogenetischen Entwicklung aufgestiegen war, zurücksinkt, oder ob doch noch irgendwelche Momente ihn von jenen unterscheiden: unsere derzeitigen Hilfsmittel vermögen jedenfalls keine Unterschiede nachzuweisen. — Hier müssen wir uns an die Regel halten, eine Herkunft von echten Di.-B. nur dann anzunehmen, wenn solche in zeitlicher oder örtlicher Nähe gefunden werden (gleichzeitige Züchtung aus verschiedenen Standorten; aufeinanderfolgende Züchtung vom gleichen Standort) *und wenn die extremen Typen durch Übergänge verbunden sind.*

Wenn wir uns die angeführten Erfahrungssätze und Überlegungen stets gegenwärtig halten, dann, aber nur dann werden wir es vermeiden können, aus der Variabilität des Di.-B. und dem Vorkommen der Pseudo-Di.-B. unrichtige ätiologische Schlüsse zu ziehen.

Im vorstehenden haben wir zu umschreiben versucht, inwiefern dem einen Faktor unseres Problems, dem Bacillus, der Charakter einer biologischen Einheit zukommt, und wie sein Begriff zu umgrenzen wäre; die analoge Aufgabe obliegt uns nunmehr für den zweiten Faktor des Problems, die Krankheit.

---

[1]) Ich denke besonders an die sehr verschiedene Breite der Variation, welche verschiedene Stämme, ja verschiedene Individuen desselben Stammes, in der Natur wie im Experiment, unter gleichen äußeren Bedingungen zeigen. Aber eine solche Unberechenbarkeit der Variantenbildung zeigt sich in allen Züchtungsversuchen, von den niedersten bis zu den höchsten Lebewesen.



Eine Geschichte des Diphtherie-Begriffs zu geben, liegt nicht in unserem Plan. Auch die Symptomatologie brauchen wir, als in den Hauptlinien feststehend und allgemein anerkannt, nicht im einzelnen zu besprechen. Hingegen ist es unerläßlich, uns wenigstens mit einem kurzen Blick über die allgemeinen Prinzipien zu orientieren, die den Medizinern zur Definition der einzelnen Krankheiten gedient haben und noch dienen.

Die älteste und der volkstümlichen Auffassung nächststehende Krankheitseinteilung ist die *symptomatische.* Sie ist auch in der heutigen Medizin keineswegs verschwunden, man denke an „Krankheiten“ wie Febris ephemera, Rheumatismus, vielleicht auch Epilepsie. — Für die Diphtherie wäre als das symptomatische Stadium ihrer Geschichte jene Zeit anzusehen, wo man einerseits die Rachen- und Tonsillen-Diphtheritis, andererseits den Larynx-Croup als für sich bestehende Krankheiten ansah[1]).

Das zweite Stadium, mit welchem recht eigentlich die Wissenschaft in die Medizin ihren Einzug hält, ist die *klinische* Betrachtungsweise. Sie sucht zu vereinigen, was von verschiedenartigen, auch örtlich und zeitlich auseinanderliegenden Erscheinungen *einem* Wesenskreis angehört, dagegen äußerlich ähnliche, aber wesensverschiedene Erscheinungen zu trennen. Für die Diphtherie wurde dies bekanntlich von *Bretonneau*[2]) geleistet, welcher lehrte, Croup- und Rachen-Bräune, sowie die Spätlähmungen als Manifestation *einer* Krankheit anzusehen, hingegen die Scharlach-Diphtheritis als nicht dazugehörig aus seinem Krankheitsbilde verwies. *Bretonneau* schrieb übrigens noch *Diphtheritis*, legte also den Nachdruck auf den lokalen Entzündungsprozeß; sein Schüler *Trosseau*, in der erklärten Absicht, den Charakter der *Allgemeinerkrankung* zu betonen, führte den jetzt gebräuchlichen Namen *Diphtherie* ein.

Eine weitere Vertiefung der Betrachtungsweise versucht die *pathologisch-anatomische* Forschung zu liefern. Die außerordentliche Fülle und Tiefe der Einsichten, welche sämtliche Gebiete der Pathologie gerade dieser Forschungsrichtung verdanken, können weder bestritten noch geschmälert werden; die Frage ist nur, ob ihr auch zugestanden werden soll, für die *Definition* der Krankheiten die allein maßgebenden Gesichtspunkte zu liefern. Daß sie diesen Anspruch erhoben hat, ist bekannt; ich erinnere an *Virchows* Auffassung, welcher die Scharlach-Diphtheritis zur Diphtherie rechnete, sowie ganz konsequent die Forderung stellte, man solle ihm erst einmal in den diphtheritischen Entzündungen der Darmschleimhaut den Löffler-Bacillus nachweisen,

[1]) *Home*, Über die Natur, Ursache und Heilung des Croup. 1765. — Aber auch noch preisgekrönte Autoren zur Zeit Napoleons.

[2]) Paris 1826.



wenn er ihn als Erreger anerkennen solle. Noch im Jahre 1883 hat *Gerhardt*[1]) maligne Angina und skorbutische Gangrän (Gingivitis Diphtherica) von der Diphtherie abgetrennt, dagegen Scharlach-Angina hineingenommen.

Das vierte und vorläufig letzte Stadium wird durch das *ätiologische* Prinzip bezeichnet, welches im Gebiet der Infektionskrankheiten darin besteht, die Krankheiten nach ihren Erregern zu gruppieren, also, unbekümmert um sonstige Ähnlichkeiten und Unterschiede, zu vereinigen, was durch eine Bakterienspezies hervorgerufen wird, und zu trennen, was verschiedene Spezies angehört. — Dieses Prinzip ist von zahlreichen Bakteriologen geltend gemacht worden (für die Diphtherie z. B. von *Fränkel*[2]); seine Annahme würde ein Problem wie das uns beschäftigende nicht etwa lösen, sondern die ganze Fragestellung von vornherein als sinnlos erscheinen lassen.

Die im Vorstehenden gegebene kursorische Übersicht soll zunächst zeigen, wie verschiedene Einteilungsgründe anwendbar sind, und der Anmaßung derjenigen entgegentreten, die ganz naiv ihr Prinzip als das einzig mögliche, oder (mit einem besonders beliebten Ausdruck) als das einzig „wissenschaftliche" ansehen. — Schon die historische Betrachtung macht es wahrscheinlich, daß jedem der erwähnten Prinzipien eine relative Berechtigung innewohnt, und bevor wir eine Entscheidung wagen, soll erst versucht werden, ihr Eigentümliches gegeneinander abzuwägen.

Die *symptomatische* Betrachtung ist überall da kaum zu vermeiden, wo uns in die tiefere Bedingtheit des Symptoms die Einsicht fehlt, und daher auch die Therapie sich an der Oberfläche halten muß — also in der täglichen Praxis noch viel öfter als in der wissenschaftlichen Medizin; doch auch da mitunter, vgl. die oben erwähnten Beispiele. Die Minderwertigkeit des Standpunkts liegt in der vorzeitigen Befriedigung, die er gewährt, in der Gleichgültigkeit gegen wissenschaftliche Vertiefung; er kommt für den *Forscher* daher höchstens als vorübergehender Aufenthalt in Betracht.

Der Anspruch exquisiter Wissenschaftlichkeit wird vorzugsweise von den Vertretern des dritten und vierten Prinzips erhoben. Was zunächst die *pathologisch-anatomische* Betrachtungsweise anlangt, so beruht ihre Überlegenheit gegenüber der bloß klinischen Betrachtung auf der großen Mannigfaltigkeit klar unterschiedener, sowohl scharf als fein differenzierter, dazu farbiger und eindrucksvoller Bilder — im Gegensatz zu der Ärmlichkeit, Monotonie und vielfachen Unbestimmt-

[1]) Auf dem II. Kongreß f. innere Medizin in Wiesbaden.

[2]) Die ätiologische Bedeutung des *Löffler*schen Bacillus. Dtsch. med. Wochenschr. 1895, S. 172.



heit der klinischen Symptome[1]). Dies darf uns aber nicht verführen, den wesentlichen Umstand zu übersehen, daß auch der Anatom nur *Symptome* zeigt, freilich Symptome, die mit ganz anderen, und wenn man will, wissenschaftlicheren Methoden zur Anschauung gebracht werden als die des Klinikers. — Wenn der Anatom die Scharlach-Diphtheritis und die Diphtheritis der Darmschleimhaut mit dem Lokalprozeß der Rachen-Diphtherie als einen Krankheitsprozeß zusammenfaßt, weil in allen drei Fällen das gleiche anatomische Bild entsteht, so hat er von seinem Standpunkt aus unzweifelhaft recht, aber es fragt sich eben, ob dieser Standpunkt, der Dinge zusammenbringt, die nicht nur ihrer Herkunft nach, sondern auch prognostisch, epidemiologisch und therapeutisch ganz verschieden betrachtet werden müssen, von der medizinischen Forschung akzeptiert werden soll. — Auch drängt sich der Einwand auf, daß für gar manche klinisch gut charakterisierte Symptome und Krankheiten ein anatomisches Substrat bisher nicht aufgefunden ist und aller Wahrscheinlichkeit nach auch nicht aufgefunden werden wird (Fieber; die sog. funktionellen Psychosen).

Das *ätiologische* Einteilungsprinzip endlich verdient als energischer Versuch, in eine verwirrende Mannigfaltigkeit Ordnung und Übersicht zu bringen, um so mehr unsere Beachtung, als es auch in ganz andern, unserem Spezialgebiet fernab liegenden medizinischen Disziplinen auf den Schild erhoben worden ist. So z. B. erklärt *Kraepelin* eine ätiologische Einteilung der Geisteskrankheiten (nach dem Vorbild der Metasyphilis) als das Ziel der psychiatrischen Diagnostik.

Was sich den Ansprüchen des für den ersten Eindruck gewiß bestechenden ätiologischen Prinzips entgegengestellt, ist zunächst die simple Bemerkung, daß *verschiedene Ursachen sehr wohl die gleiche Wirkung haben können.* Der Einwand ist keineswegs bloß spekulativer Natur: Soll man z. B. den alten guten Krankheitsbegriff der *Sepsis* anullieren, weil ihre Ätiologie nicht einheitlich ist? — Umgekehrt: Welch seltsame Nachbarschaften würde das strikt durchgeführte ätiologische Prinzip zur Folge haben! Da müßte man z. B. eine *Alkoholkrankheit* begründen, in welcher Lebercirrhose, Gastritis chronica und Delirium tremens enthalten wären — was nur lächerlicher erscheint, aber keineswegs ist als so manche in gleicher Linie liegende Forderung mancher Bakteriologen, da der Alkohol als wirkendes Agens sicherlich schärfer charakterisiert ist als die meisten bakteriellen Ursachen. — Oder, um auf das bakteriologische Gebiet zurückzukehren, denkt jemand im Ernste daran, eine *Pneumokokkose* zu statuieren, welche

[1]) Vgl. auch *Lubarsch*: Zur Klärung des Krankheits- und Entzündungsbegriffes. Berl. klin. Wochenschr. 1917, S. 1125.

Pneumonia croupposa, Pneumokokken-Endokarditis, Ulcus corneae serpens und Pneumokokken-Meningitis umfaßt? — Diese Beispiele, die leicht zu vermehren wären, sollen nur zeigen, zu welchen Ungereimtheiten die wirkliche Durchführung des ätiologischen Prinzips notwendig führen müßte, sie lassen aber den *wichtigsten* Einwand noch unberührt. Der ergibt sich erst, wenn man sich klar macht, daß das „ätiologische“ Prinzip im gebräuchlichen Sinne seinen Namen gar nicht mit Recht führt, weil — es ja nie die ganze, *sondern immer nur einen willkürlich herausgeschnittenen Teil der Ätiologie umfaßt.* — Auf das Problem der kausalen Denkens in der Medizin, das hier gestreift wird, können wir uns nicht näher einlassen; für unseren Zweck genügt es, daran zu erinnern, daß wir durch die Struktur unseres Denkvermögens genötigt sind, aus der unendlichen Menge von Vorbedingnugen, die alle zum Eintritt eines Ereignisses notwendig, und zwar objektiv alle gleich notwendig sind, diejenige als „Ursache“ herauszuheben, die uns aus irgendeinem Grunde besonders interessiert. — Damit wird das *subjektive* Moment in der ätiologischen Betrachtungsweise gebührend hervorgehoben, und ihr Anspruch besonderer Wissenschaftlichkeit zurückgewiesen. — Der Bakteriologe mag berechtigt sein, im Pneumokokkus das ursächliche Moment der Pneumonie zu sehen, solange er sich bewußt bleibt, daß lediglich seine subjektive Einstellung, die eben bloß dem bakteriellen Agens zugewendet ist, seine Betrachtungsweise rechtfertigt, und er nicht, wie es eine Zeitlang Mode war, von der Höhe seiner Einseitigkeit herab dekretiert: „Es gibt keine Erkältung.“ Denn ganz ebenso ist der praktische Arzt berechtigt, in der *Erkältung* die Ursache zu sehen, da dieses sinnfällige Ereignis, das die Erkrankung im Gefolge hat, und auf dessen Verhütung er Einfluß nehmen kann, ihn viel mehr interessiert als die Pneumokokken, die immer, bald mit, bald ohne sichtbare Wirkung, da sind und sich nicht ausschalten lassen. — Eine das ganze Gebiet betreffende Bemerkung möge schon hier Platz finden, deren Anwendung wir erst späterhin zu machen haben. Es würde m. E. zur Abkürzung unfruchtbarer Diskussionen sehr viel beitragen, wenn man sich stets bewußt bliebe, daß nur eine Veränderung, *nur ein Geschehen wirkende Ursache sein kann, niemals ein Ding* oder ein Zustand. Man könnte dann gar nicht mehr fragen: Ist *der Löffler-Bacillus* die Ursache der Diphtherie? Sondern müßte formulieren: Gibt es Veränderungen, Tätigkeiten usw. des Löffler-Bacillus, welch die Erkrankung zur Folge haben? Woraus dann sogleich die weiteren Fragen entspringen: *Welche* Tätigkeiten des Bacillus könnten das sein? Sein Eindringen in den Körper? Seine Vermehrung? Seine Giftproduktion? usw. — Mir scheint, daß von dieser vielleicht pedantisch erscheinenden Korrektur der Frageform ein heilsamer Zwang zu schärferer und ergiebigerer Problemstellung ausgeht.



Das ätiologische Einstellungsprinzip, wie seine Anhänger es verstehen, hätte, bei der relativ geringen Anzahl der als „Ursachen" anerkannten Begriffe, sicherlich den Vorzug der Einfachheit; aber die einfachste Systematik ist nicht immer die beste, man denke an das *Linné*sche Pflanzensystem. Diesem analog hat das ätiologische System den Nachteil, daß es zusammenbringt, was in *einem* Merkmal übereinstimmt, mag es auch in allen sonstigen Eigenschaften weit auseinanderstreben; dagegen biologische Einheiten zerreißt, wenn ihre Glieder gerade in dem einen auserwählten Merkmal divergieren. Darüber hinaus aber hat es den entscheidenden Nachteil, eminent subjektiv zu sein, indem es von der Individualität und dem Spezialgebiet des einzelnen abhängig bleibt, welches der zahlreichen ursächlichen Momente ihm als *die* Ursache imponiert. Die Vorzugsstellung, die dem bakteriellen Agens von seinen Erforschern eingeräumt wird, läßt sich weder theoretisch noch praktisch rechtfertigen.

Wenn also *Fränkel* im Namen vieler die Beziehung zwischen Löffler-Bacillen und Diphtherie dadurch zu lösen meint, daß er geradezu erklärt, die Definition der Krankheit habe sich eben nach dem bakteriologischen Befund zu richten — so ist nach dem Ausgeführten auch hier das instinktive Widerstreben völlig berechtigt, das immer in uns erwacht, wenn irgendwo versucht wird, *ein bestehendes Problem durch einfache Änderung der Definition zu erledigen.*

Wenn wir uns nun die Aufgabe stellen — und sie ist für unser Thema nicht zu umgehen — welcher der vier besprochenen Definitionsmethoden wir den Vorzug geben sollen, so müssen wir, da eine jede, wie vorhin gezeigt, von einem bestimmten Standpunkt aus berechtigt und nützlich ist, einen *höheren* Standpunkt, ein allgemein gültiges Kriterium zu gewinnen trachten, mittels dessen jene Spezialstandpunkte selber nach ihrem Wert verglichen werden können. — Das gesuchte Kriterium scheint uns in der Feststellung zu liegen, *daß die Medizin als solche nicht theoretische, sondern praktische Endzwecke hat*, daß ihr letztes Ziel nicht abstrakte Erkenntnis, sondern erfolgreiches Handeln ist, daß sie die rein wissenschaftlichen Methoden, in Würdigung ihrer großen Leistungsfähigkeit, zwar im reichsten Maße heranzieht, aber doch immer nur als *Mittel* zu ihrem Zweck, welcher rein praktisch ist. — Wer in dieser Auffassung etwas Herabwürdigendes sieht, der möge sich von einem der größten unserer medizinischen *Theoretiker*[1]) sagen lassen, „daß der Arzt als solcher alle und jene Untersuchung immer im Hinblick auf die Frage vorzunehmen hat, ob dadurch direkt oder indirekt ein Fortschritt in der Verhütung und Heilung von Krankheiten angebahnt wird, und daß sein Urteil über den Wert oder Unwert

[1]) *v. Behring*, Gesammelte Abhandlungen, S. 22.



medizinisch-wissenschaftlicher Arbeit allein nach diesem Maßstabe abzugeben ist". Das hiermit als oberstes anerkannte praktische Interesse erfordert unzweifelhaft, daß bei der Definition der Krankheiten nach *klinischen* Gesichtspunkten verfahren werde. Gerade wenn wir das Interesse des Arztes im Auge haben — des Arztes, der gut diagnostizieren und gut kurieren, womöglich auch richtig prognostizieren und erfolgreich verhüten will — werden wir auch davor bewahrt sein, den Begriff „klinisch" zu eng zu nehmen. Wir müssen nicht bloß Krankenbettsymptome und anatomischen Befund, sondern auch Prognose und Therapie berücksichtigen, bei Infektionskrankheiten außerdem noch alle Verhältnisse der Übertragung, Ausbreitung und Immunität besonders beachten. Letztere Gruppe von Daten verschafft uns Kriterien, die bei den nicht kontagiösen Erkrankungen fehlen. Nur der Ätiologie können wir in der Definition keine Stelle einräumen: denn die Ursache ist von der Wirkung wesensverschieden, kann niemals ein Teil von ihr sein. Erst muß der Krankheitsbegriff feststehen, dann kann untersucht werden, ob eine vermutete ätiologische Beziehung regelmäßig stattfindet, und ob im Einzelfall z. B. ein bestimmter Bakterienbefund als Beweis für das Bestehen der Krankheit gelten kann.

Die „Wassersucht" der alten Medizin hat sich als selbständige Krankheit nicht behaupten können, seitdem man weiß, daß nicht bloß der anatomische Vorgang, sondern auch Prognose und Therapie eines Falles gänzlich verschieden sind, je nachdem es sich etwa um Lebercarcinom oder um tuberkulöse Peritonitis handelt. (Das Wachstum des Carcinoms ist hier nicht Krankheitsursache, sondern *die Krankheit selber*; wohingegen Wucherung und Giftbildung der Tuberkelbacillen, die ebensogut im Brutschrank erfolgen können, natürlich *nicht* die Krankheit darstellen, sondern deren bakterielle Ursache.) — Hingegen konnte die „Sepsis", die derartige Discrepanzen nicht aufweist, bisher als einheitliche Krankheit aufrechterhalten werden. Sollte künftighin auch nur in der Therapie eine scharfe Spaltung eintreten (z. B. in Form von spezifischen Vaccinationen), so würde die Einheit schon gefährdet sein.

Zwei einzelne Fälle von Bauchtyphus und Flecktyphus mögen einander noch so ähnlich sehen, auch die Befunde der Hilfswissenschaften negativ ausfallen: seitdem einmal feststeht, daß in einer Gruppe von Epidemien die Übertragung nur durch Ausscheidungen, in der andern nur durch Läuse erfolgt — würde dieser *eine* Unterschied hinreichen, um wesensverschiedene Krankheiten anzunehmen. — Ebenso mögen einzelne Fälle von Cholera nostras und Cholera asiatica einander zum Verwechseln gleichen: Eine Cholera-nostras-Epidemie von irgendwelcher Bedeutung hat es nie gegeben — es sind verschiedene Krankheiten.



Endlich: Eine einzelne Streptokokken-Angina mag mitunter von einer Löffler-Diphtherie nicht unterschieden werden können; aber eine *Epidemie* von Streptokokken-Anginen, die mit einer Diphtherie-Epidemie verwechselt werden könnte, ist noch nicht vorgekommen.

Die Entscheidung, welchen Begriff von Diphtherie wir unserer Untersuchung zugrunde legen wollen, ergibt sich nach alledem von selber: nicht *Homes symptomatische*, nicht *Virchows anatomische*, nicht *Fränkels ätiologische* Definition kann in Frage kommen: sondern allein die *klinische* Umgrenzung, wie sie *Bretonneau* und seine Nachfolger begründet und ausgebaut haben. Daß die Krankheit in dieser Auffassung etwas Einheitliches ist, braucht nicht noch bewiesen zu werden: das ist, nachdem es von den Meistern einmal erkannt worden, nun von niemandem mehr zu verkennen. — Wer etwa an der außerordentlichen Verschiedenheit der einzelnen Fälle Anstoß nähme, würde durch die *epidemiologischen* Zusammenhänge, die zwischen allen Fällen von der leichtesten katarrhalischen Diphtherie bis zum tödlichen Larynx-Croup unverkennbar obwalten, unbedingt überzeugt werden müssen, eine *biologische Einheit* vor sich zu haben — und das, wir betonen es nochmals, vor und unabhängig von aller ätiologisch-bakteriologischen Betrachtung.

Welches ist aber dann nach unserer Auffassung die Stellung des bakteriellen „Erregers"?

Wir betrachten einen Parasiten dann als Erreger einer Infektionskrankheit, wenn die Entfaltung seiner spezifischen Lebensäußerungen im Wirtsorganismus conditio sine qua non für die Entwicklung der Krankheit ist. — Damit lassen wir offen, ob noch andere Bedingungen hinzutreten müssen, und ob die Gestaltung der Krankheit noch von anderen Faktoren abhängt, als von der Lebenstätigkeit der Bakterien. — Ist in diesem Sinne der Löffler-Bacillus Erreger der Diphtherie? Der direkteste Weg zur positiven Beantwortung einer solchen Frage ist die Erfüllung des dritten *Koch*schen Postulats: Experimentelle Erzeugung der Krankheit mittels Reinkultur des Bacillus. Damit wäre, genügende Kontrollen vorausgesetzt, in der Tat alles getan, und wir brauchten uns — wie gleich hier bemerkt sei — um die beiden ersten Postulate gar nicht zu kümmern.

Bekanntlich kommt Diphtherie als Spontanerkrankung bei Tieren nicht vor, wir müssen also annehmen, daß ihre Empfänglichkeit für das Virus gering ist, und — da Menschen für Versuchszwecke nicht zur Verfügung stehen — die Erzeugung der *gleichen* Krankheit am Tier schwierig sein kann, selbst wenn wir mit dem richtigen Erreger operieren.

Um hier ins Einzelne eingehen zu können, empfiehlt es sich, die



Erscheinungen der menschlichen Erkrankung in mehrere Gruppen zu teilen; wir wollen unterscheiden:

1. den Lokalaffekt,

2. die Allgemeinerscheinungen, besonders Fieber und kardiovasculäre Symptome,

3. die toxischen Spätsymptome, insbesondere die postdiphtherische Lähmung.

Beginnen wir mit den verhältnismäßig klarsten Symptomen, denen der 3. Gruppe; die toxische Spätlähmung des Herzens ist, da nicht sehr charakteristisch, als Kriterium weniger geeignet, um so mehr aber die *nervösen* Spätsymptome, die sog. postdiphtherischen Lähmungen. Diese Erscheinung hat nun *mit dem in Reinkulturen erhaltenen Di-Toxin in charakteristischer und einwandfreier Weise am Tier reproduziert werden können*, worüber zahlreiche Arbeiten berichten; als besonders eindrucksvoll sei z. B. die Abhandlung von *Römer* und *Viereck*[1]) erwähnt.

Von besonderem Interesse ist es, daß auch die Resultate, die diese Autoren betreffs der Einwirkung des *Heilserums* erhielten — nur innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Gifteinspritzung verhütend, nach ausgebrochener Lähmung wirkungslos — mit den Erfahrungen am Menschen in bestem Einklang stehen.

Daß ähnliche Lähmungserscheinungen im Gefolge anderer Infektionen auftreten, wird hier und da angedeutet, z. B. von *Heubner*[2]), doch habe ich einen exakten Beleg dafür nicht finden können. — Wir dürfen also angesichts der zahlreichen, miteinander übereinstimmenden Angaben der Literatur wohl mit Bestimmtheit annehmen, daß identische Prozesse vorliegen, das eine Mal hervorgerufen durch die spontane Erkrankung, das andere Mal durch das Gift des reingezüchteten Bacillus.

In der zweiten Gruppe ist der Mechanismus der *kardiovasculären* Erscheinungen noch keineswegs geklärt. Es kommt 1. sog. direkte Giftwirkung, 2. Beeinflussung der gefäßbeherrschenden Nerven, 3. der Nebennieren in Frage. Die bezüglichen Einzelprobleme, besonders die Rolle der Nebennieren[3]) sind noch viel zu undurchsichtig, als daß man beurteilen könnte, ob die im Tierversuch erzeugten Erscheinungen mit denen der spontanen Erkrankung identisch sind — zumal kardiovasculäre Störungen durch sehr viele Intoxikationen bewirkt werden.

Was aber das Fieber anlangt, so ist zunächst zu bedenken, daß

---

[1]) Zur Behandlung und zum Wesen der Diphtherielähmung. Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung **2**, 98. 1914.

[2]) Lehrbuch der Kinderkrankheiten.

[3]) Vgl. z. B. *Moltschanoff*, Zur Frage über die Rolle der Nebennieren usw. Jahrb. f. Kinderheilk. **76**, 200. Beiheft.



unsere Versuchstiere zu recht erheblichen Temperaturschwankungen aus allen möglichen Anlässen neigen; vor allem aber, *daß die menschliche Diphtherie keine charakteristische Temperaturkurve aufweist*, welche — wie z. B. die des Fleckfiebers — am Versuchstier agnosziert werden könnte. — Aus unserer 2. Gruppe sind also Kriterien im Sinne der 3. *Koch*schen Postulats nicht zu gewinnen.

Wie steht es nun mit den Erscheinungen unserer 1. Gruppe? Ist es möglich, den diphtherischen Lokalaffekt mittels Löffler-Reinkultur zu reproduzieren? In der ersten Zeit nach Löfflers Entdeckung wurden dorthinzielende Arbeiten in großer Zahl unternommen, später wandte sich das Interesse andern Problemen zu, die seinerzeitigen Kontroversen wurden mehr liegengelassen als entschieden, und in neuerer Zeit erscheint jenes Arbeitsgebiet so gut wie verlassen.

Gleich den ersten Untersuchern war die relativ geringe Empfänglichkeit unserer gebräuchlichen Versuchstiere aufgefallen. Es verdient hier übrigens Erwähnung, daß *Trousseau* Infektionsversuche an *Menschen* ausgeführt hat, natürlich nicht mit Reinkulturen, die damals nicht existierten, sondern mit ganzen Membranen; und obwohl er diese in *vorher verletzte* Schleimhäute einrieb, ging die Infektion niemals an. — Falls dieser erstaunliche Mißerfolg — der natürlich gegen den Löffler-Bacillus nicht mehr spricht als gegen jede andere bakterielle Ätiologie — in größerem Umfang bestätigt werden könnte — wozu die Aussichten allerdings gering sind — so müßte man schließen, daß *dispositionelle Momente* für die diphtherische Infektion doch noch von erheblich größerer Bedeutung seien als für andere Infektionen.

In demselben Sinne scheint es zu sprechen, daß *Laboratoriumsinfektionen* mit Di meines Wissens niemals vorgekommen sind. Bei der ungeheuren Anzahl von Di-Einsendungen, die in allen Untersuchungsstellen zur Verarbeitung gelangen, bei den vielen Manipulationen, zu denen die Toxin-Herstellung nötigt, sind der Gelegenheiten, Löffler-Bacillen in den Mund zu bekommen, gewiß im ganzen nicht weniger, als etwa für Typhus-Bacillen (selbst wenn man die Widal-Untersuchungen mit ihrer besonderen Gefahr des Aufsaugens flüssiger Kulturen entsprechen berücksichtigt). Da muß es doch auffallen, daß, während Typhus-Infektionen durch Laboratoriums-Kulturen schon in solcher Zahl bekannt geworden sind[1]), daß eine statistische Übersicht derselben publiziert werden konnte, dies vom Zufall angestellte Experimentum crucis, das — der Forschung günstiger als dem Forscher — alle Zweifel definitiv erledigt, für die Diphtherie nicht ein einziges Mal gelungen ist. — Sind es Erkältungseinflüsse, die noch hinzutreten müssen, sind es andere klimatorische Faktoren

[1]) *Kisskalt*, Zeitschr. f. Hyg. **80**, 145.



— die jahreszeitlichen Schwankungen der Morbiditätskurve deuten in dieser Richtung —, ist vielleicht eine Präparation des Bodens durch andere stets vorhandene Parasiten erforderlich? Wir wissen es nicht, und die Vergegenwärtigung unserer Unwissenheit in einem so wesentlichen, und zugleich scheinbar so einfachen Punkt ist sicherlich geeignet, uns in der Annahme ätiologischer Zusammenhänge vorsichtig zu machen.

Was nun das *unsichere Angehen* der Tierinfektion anlangt, so kommt *Henke*[1]) auf Grund sehr ausgedehnter Versuche zu dem Schluß, *daß die Erzeugung des diphtherischen Lokalaffekts mittels Reinkultur ebensogut und schlecht gelingt wie mit ganzen Membranen*, also nicht im Virus, sondern in mangelhafter Empfänglichkeit der Tiere, das Hindernis liege.

Somit würde aus der Schwierigkeit der Infektion weder für noch gegen die Dignität des Löffler-Bacillus etwas folgen.

Was nun die Würdigung der gelungenen Infektionsversuche anlangt, so haben wir im Sinne der oben gegebenen Gesichtspunkte zu fragen:

1. Gelingt die Erzeugung einer der menschlichen analogen Affektion mittels Löffler-Bacillen?

2. Gelingt sie *nur* mit diesen?

Ob die am Tier erzeugte Affektion der menschlichen analog ist, werden wir wieder zu beurteilen haben a) klinisch, b) anatomisch-bakteriologisch, c) therapeutisch, d) epidemiologisch.

Ad 1a. An der klinischen Erscheinung der künstlichen Affektion bemängeln die meisten Autoren, daß sie *keine Neigung zu stärkerer Progredienz* zeige (z. B. *Henke* l. c.). — Eine gewisse Progredienz glauben *Brieger* und *Fränkel*[2]) bei Infektionen der Kaninchentrachea konstatiert zu haben.

Den klinischen Gesamteindruck beschreiben *Roux* und *Yersin*[3]) folgendermaßen: „L'affection qu'on produit ainsi chez le lapin rappelle le croup chez l'homme. La difficulté que l'animal éprouve a respirer; le bruit que fait l'air en passant par la trachée; l'aspect de la trachée congestionée et tapissée de fausses membranes, le gonflement oedémateux des tissus et des ganglions du cou, rendent cette ressemblanc absolument frappante."

Die Ähnlichkeiten mögen in Wirklichkeit noch frappanter sein, als aus solchen und ähnlichen Schilderungen zu erkennen ist, immerhin sind doch die klinischen Erscheinungen nicht charakteristisch genug, um einen *sicheren* Schluß darauf zu gründen.

---

[1]) Die exp. Erzeugung von Diphtherie bei Tieren durch die *Löffler*schen Diphtheriebacillen. Baumgartens Arbeiten aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen **2**, 322.

[2]) Untersuchungen über Bakteriengifte. Berl. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 11 und 12.

[3]) Contribution a l'étude de la diphtherie. Ann. de l'inst. Pasteur 1888.



Ad 1b. Die Produkte, die *Henke* (l. c.) bei Infektionen der Kaninchentrachea erhielt, zeigten massige fibrinöse Pseudomembranen mit zahlreichen Leukocyten und mehr weniger kernlos gewordenen abgestoßenen Epithelien. In dem Maschenwerk lagen Di-Bacillen in Häufchen, und erweckten den deutlichen Eindruck, daß sie sich vermehrt hatten; eine gute Abbildung erläutert diese Schilderung.

Beck[1]) und *Tangl*[2]) fanden in einigen Fällen in den künstlichen Membranen die Di-Stäbchen genau in der Anordnung und Lagerung wie beim Menschen. „Das Epithel war in der Masse der Pseudomembranen aufgegangen, in der man sie zwischen ausgewanderten weißen Blutkörperchen, Fibrinfäden und hauptsächlich Detritus fand. Die Nekrose der Schleimhaut war an manchen Stellen recht tief."

Brieger und *Fränkel*[3]) beschreiben ihre Resultate folgendermaßen: „Mit virulenten Reinkulturen von Löffler-Bacillen gelang es, aber nur nach vorhergängiger Erodierung der Impfstellen, auf den Schleimhäuten von Versuchstieren pseudomembranöse Prozesse hervorzurufen. Aber nur ein gewisser Prozentsatz der Kaninchen, die sich am besten zu diesen Versuchen eignen, zeigt Membranbildung; eine etwas ausgedehntere, wo man von einer gewissen, wenn auch beschränkten Progredienz des Prozesses sprechen muß, etwa ein Viertel bis ein Fünftel der Tiere. Die andere Hälfte der Kaninchen acquirierte nur einen mehr oder weniger starken Katarrh der Trachea. . . . Auch fanden sich in einigen Fällen die Di-Bacillen in ähnlichen Haufen und in Massen gelagert wie in den menschlichen Diphtheriemembranen. Ebenso histologisch zeigten die Pseudomembranen und die Veränderung der Schleimhaut bei der experimentellen Diphtherie eine weitgehende Übereinstimmung mit den analogen Produkten bei der menschlichen Erkrankung . . ." Sie kommen zu dem Schluß: „Von einer absoluten Idendität der Krankheit beim Menschen und beim Tier kann keine Rede sein" — *aber*: „Der durch die Bacillen auf den Schleimhäuten der Versuchstiere zu erzeugende Prozeß entspricht genau an Ausdehnung und seinem ganzen Verhalten dem, was man beim Tier durch die Verimpfung der ganzen Membranen hervorrufen kann."

Stecksen[4]) fand in ihren Versuchen: „Das mikroskopische Bild ähnelt dem der menschlichen Diphtherie nur in geringem Maße. In

[1]) Bakterielle Untersuchungen über die Ätiologie der menschlichen Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **8**. 1890.

[2]) Studien über die menschliche Diphtherie. Baumgartens Arbeiten **1**, Heft 1. 1891.

[3]) Untersuchungen über Bakteriengifte. Berl. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 11 und 12.

[4]) Experimentelle Studien über die ätiologische Bedeutung des *Löffler*schen Diphtheriebacillus. Baumgartens Arbeiten **3**, 65. 1902.



den von der Operationsstelle entfernten Teilen der Trachealschleimhaut ist das Epithel in der Regel unter der Membran gut erhalten."

Diese Auswahl dürfte genügen; die Resultate aller Experimentatoren zusammen genommen zeigen, daß die Infektion, wenn sie überhaupt angeht, die verschiedensten Intensitätsgrade aufweist, von der einfachen katarrhalisch-schleimigen Entzündung bis zu typischer Membranbildung mit tiefgehender Nekrose — man denkt sofort an die entsprechenden Unterschiede bei menschlicher Diphtherie; daß auch sonst die Ähnlichkeit mit dem menschlichen Prozeß, auch in der Anordnung der Bacillen, mitunter recht weit geht, aber durchaus nicht immer; daß endlich für den histologischen Charakter der artefiziellen Prozesse das gleiche gilt wie für das Angehen der Infektion überhaupt: man erreicht mit Reinkulturen des Di-B. ebensoviel und ebensowenig wie mit ganzen Membranen.

Ad 1c. Zu den wichtigen Charakteren eines Krankheitsprozesses gehört, wie wir oben sagten, auch seine *therapeutische* Beeinflußbarkeit. Für die Diphtherie existiert nur *eine* wesentliche Therapie, die mit Diphtherieantitoxin. *A. Dietrich*[1]) infizierte Kaninchen in die Trachea und injizierte *Behring*sches Serum. „Es gelingt bei Anwendung der für den Menschen üblichen Dosen, sowohl bei Behandlung wenige Tage vor der Infektion, als auch unmittelbar nach erfolgter Infektion, das Auftreten des Lokalaffekts, der fibrinösen Schleimhautentzündung und der akuten toxischen Allgemeinerkrankungen zu verhindern. Schon 6 Stunden nach erfolgter Infektion ist auch der lokale Prozeß nicht mehr mit Sicherheit zu verhindern; ebensowenig die Folgen der allgemeinen Intoxikationen, nur läßt sich der tödliche Ausgang durchschnittlich etwas verzögern, die lokalen Erscheinungen vielleicht etwas mildern ..."

Die prophylaktische Wirkung des Heilserums tritt danach sehr deutlich hervor, die therapeutische erscheint aber wesentlich geringer als bei der spontanen Erkrankung des Menschen; indessen ist dieser letztere Punkt, wie wir weiter unten sehen werden, an sich keineswegs ganz klar, und daher zum Vergleich nicht geeignet. Auch müssen wir festhalten, daß wir es bei Versuchen wie den oben beschriebenen mit *zwei* (sozusagen) *Kunstprodukten* zu tun haben, die wir gegeneinander ausspielen. Die mit dem Löffler-Bacillus erzeugte Krankheit, und das mit dem gleichen Bacillus erzeugte Serum könnten noch so vollkommen aufeinander einwirken, und brauchten dennoch mit der natürlichen Krankheit nichts zu tun zu haben. Derartigen Versuchen können wir somit eine ätiologische Beweiskraft nicht zugestehen, weshalb ein näheres Eingehen auf ähnliche Arbeiten sich erübrigt.

[1]) Über die Behandlung experimenteller Kaninchendiphtherie mit *Behring*schem Heilserum. Baumgartens Arbeiten **3**, 74. 1902.



Ad 1d. Was die Immunitäts- und epidemiologischen Charaktere der künstlichen Erkrankung anlangt, so würde ein Vergleich mit den bezüglichen Verhältnissen beim Menschen wenig fruchtbar sein, weil die mangelhafte Empfänglichkeit der Tiere, welche spontane Epidemien nicht aufkommen läßt, allzu verschiedene Vorbedingungen schafft. Die Antitoxinbildung der infizierten Tiere ist aber für unsere Betrachtung wertlos, einmal aus analogen Erwägungen wie unter 1c, ferner aus Gründen, die wir bei Besprechung der menschlichen Erkrankung zu erörtern haben werden.

Hingegen ist hier der Ort, einen eigentümlichen Mangel näher zu betrachten, an dem fast alle Versuche der erwähnten Gattung leiden, der von den Autoren offenbar nicht empfunden, und in der kritischen Literatur, so viel ich sehe, nur von *Baumgarten*[1]) gebührend hervorgehoben wurde. Keiner der Autoren hat nämlich einen Beweis dafür erbracht, daß die mit Di-Kultur erzeugte pathologische Veränderung eine wirkliche *Infektion,* nicht bloße *Intoxikation* durch schon vorher gebildete Bakterienprodukte sei. Dieser Beweis ist nur durch *Serienimpfungen* zu erbringen, indem ein unbelebtes, nicht vermehrungsfähiges Virus bei Fortimpfung von einem Tier zum andern durch die in starker Progression fortschreitende Verdünnung bald an der Grenze seiner Wirksamkeit anlangen würde, während gerade die Fähigkeit, mit minimalen Spuren eines Ausgangsmaterials die größten Epidemien zu erzeugen, schon lange vor der bakteriologischen Ära als Eigentümlichkeit des Contagium vivum erkannt wurde — *actio per minimum* (*Henle*).

Ein Bericht von gelungenen Serienimpfungen über verschiedene Tierspezies findet sich bei *Oertel*[2]), doch hat dieser, wie schon aus der Jahreszahl seiner Arbeit hervorgeht, nicht Di-Reinkulturen, sondern ganze Membranen als Ausgangsmaterial verwendet, und sind seine Resultate daher für unsere Fragestellung nicht heranzuziehen.

Sonst fand ich nur eine hierher gehörige kurze Bemerkung bei *Brieger* und *Fränkel*[3]): „Die Entstehung von Pseudomembranen durch Einbringung der trockenen und gelösten Substanz (sc. des Di-Toxins) auf die verletzte Schleimhaut der Conjunctiva oder der Vagina oder der Trachea vermochten wir nicht hervorzurufen. Ihre Bildung hängt höchstwahrscheinlich mit dem Wachstum der Bacillen selbst zusammen.“ Der Beweis aber hierfür, und für den infektiösen Charakter der erzeugten Veränderungen, ist nicht erbracht.

[1]) Untersuchungen über die Pathologie und Ätiologie der Diphtheriemembranen. Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 31 und 32.

[2]) Arch. f. klin. Med. 1871.

[3]) Untersuchungen über Bakteriengifte. Berl. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 11 und 12.

Ich habe mich bemüht, zur Ausfüllung der beschriebenen Lücke durch folgende Versuchsanordnung[1]) beizutragen. Einem Kaninchen wurde in die Conjunctiva des *rechten* Auges eine Kochsalzaufschwemmung von *Di-Reinkulturen*, in die des linken Auges in genau gleicher Weise eine Verdünnung (etwa 1 : 10) von *Di-Toxin* eingerieben (beide Conjunctiven vorher scarefiziert). Hierauf wurden beide Augen durch Zusammenklammern der Wimpern sorgfältig verschlossen. Nach 2 Tagen wurden die Klammern abgenommen, einem 2. Kaninchen die Conjunctiven scarefiziert, und nun vom alten Tier auf das frische fortgeimpft, und zwar vom *rechten auf das rechte*, *vom linken aufs linke Auge*, indem die Conjunctivalsäcke ausgeschabt und mehrere Ösen Material herübergenommen wurde. Wieder sorgfältiger Verschluß, um wechselseitige Infektion der Augen zu verhüten. Nach weiteren 2 Tagen wurde in gleicher Weise vom 2. Kaninchen auf ein 3. fortgeimpft usw. Hierbei fanden wir zunächst, daß das Angehen der ersten Infektion sich bei manchen Stämmen schwierig gestaltete, besonders, wenn die Reinkultur unmittelbar vor Verimpfung gewaschen wurde, um fertiges Toxin möglichst zu entfernen; daß hingegen das Angehen sehr erleichtert wurde, wenn man der Kulturaufschwemmung einen Tropfen hochwertigen Toxins hinzufügte. Hierdurch wird bestätigt, woran man wohl auch sonst nicht zweifeln würde, daß das Toxin eine *wichtige Angriffswaffe* des Bacillus vorstellt, welche insbesondere für die erste Okkupation des befallenen Gebiets von Wichtigkeit ist. Indessen fanden wir später auch Stämme, mit denen auch ohne solche Nachhilfe die Infektion gelang, und arbeiteten dann ausschließlich mit diesen. Die Stämme zeichneten sich aber keineswegs durch besonders hohe Toxizität aus — die hochtoxische sog. amerikanische Diphtherie z. B. war gerade weniger geeignet —, so daß wir ihnen vielleicht eine relativ größere Affinität zur Kaninchenconjunctiva zuschreiben müssen, was durch die gleich zu beschreibenden Resultate bekräftigt wird.

Die Versuche fielen, von den erwähnten Unterschieden abgesehen, alle prinzipiell gleich aus, so daß es genügen wird, einen näher zu beschreiben. [Siehe nebenstehende Abbildungen[2]).]

Beim ersten Kaninchen zeigt das mit Löfflerkultur infizierte Auge nur mäßige entzündliche Injektion; das mit Toxin behandelte schwere Entzündung, fibrinöse Exsudation, stellenweise beginnende Nekrosen. Kultur aus dem rechten Auge Löffler-positiv, wenige andere Keime (hauptsächlich Staphylokokken), aus dem linken Auge nur solche indifferente Keime.

[1]) Die hier folgenden Versuche sind anderweitig nicht publiziert. Sie wurden ausgeführt im Institut „Robert Koch“ (Direktor: Geheimrat Prof. *Neufeld*, Abteilungsvorsteher: Prof. *Claus Schilling*).

[2]) Die Aquarelle sind von der wissensch. Zeichnerin Frl. *Ilse Krüger* angefertigt.



Diphtherie-Infektion.

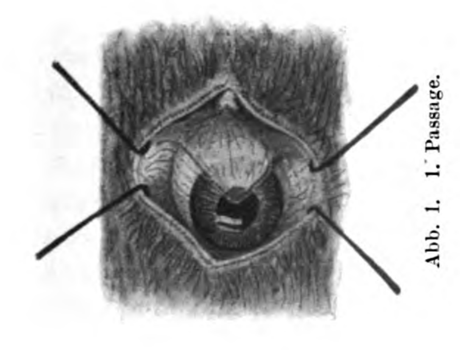


Abb. 1. 1. Passage.

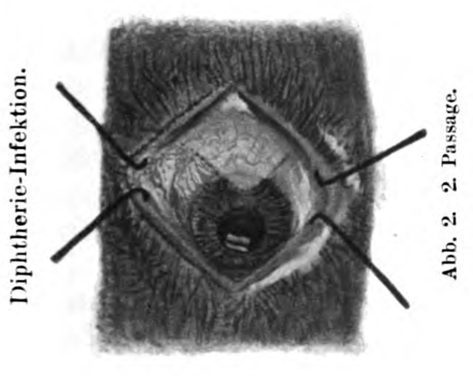


Abb. 2. 2. Passage.

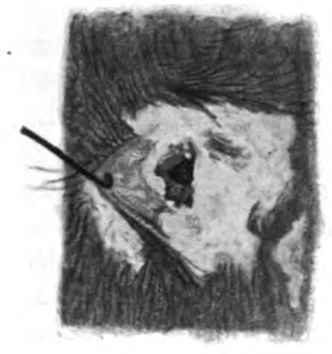


Abb. 3. 3. Passage.

Diphtherie-Intoxikation.

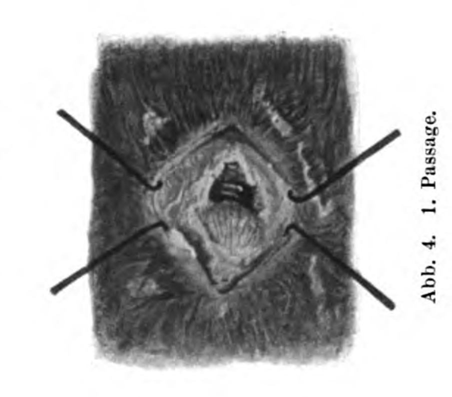


Abb. 4. 1. Passage.

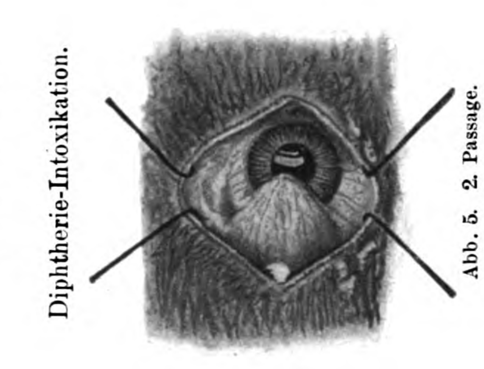


Abb. 5. 2. Passage.

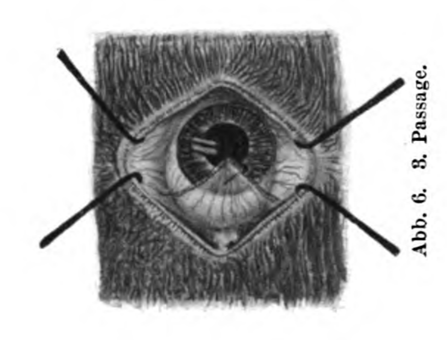


Abb. 6. 3. Passage.

Beim zweiten Tier: Bakterienauge stark entzündet, fibrinöse Exsudation; Toxinauge stark entzündet. Kulturbefund wie oben.

Beim dritten Tier: Bakterienauge allerstärkste Entzündung, massige fibrinöse Exsudationen, zum großen Teil fest anhaftend der an vielen Stellen in Nekrose übergehenden Schleimhaut. Toxinauge: völlig normal. Kulturbefund wie oben.

Viertes und fünftes Tier: Alle Erscheinungen im wesentlichen dem dritten gleich.

Also: Die Wirksamkeit des Toxins erlischt nach wenigen Verdünnungen vollständig, während die des bakteriellen Virus sich nicht nur über beliebig viele Versuchstiere unvermindert forterstreckt, sondern in den ersten Passagen sogar eine Steigerung (im Sinne einer Virulenzerhöhung) erfährt. Leider waren die Tiere noch anderen Zwecken vorbehalten, so daß wir die Augen nicht histologisch untersuchen konnten; man darf wohl annehmen, daß die feinere Struktur der Produkte ebenso den Beschreibungen der früheren Autoren entsprochen hätte, wie das makroskopische Aussehen dies zweifellos tat. Die so sehr verschiedene Eignung verschiedener Stämme, die wir konstatieren konnten, gibt eine gewisse Erklärung ab für die Diskrepanz in den Impferfolgen der Autoren. So erzielte *A. Dietrich* (l. c.) in der Kaninchentrachea bloß fibrinöse Auflagerungen, keine Epithelnekrose; auch *Brieger* und *Fränkel* (l. c.) sprechen, wenigstens für die Kaninchen-Conjunctiva, nur von „Auflagerungen". Demgegenüber stehen die Erfolge von *Roux* und *Yersin* (l. c.)

Jedenfalls beweisen die mitgeteilten Versuche zur Evidenz, *daß die diphtheritischen Veränderungen, die man mit Reinkulturen des Löffler-Bacillus an Schleimhäuten erzielen kann, echte Infektionen sind*, nicht etwa bloße Intoxikationen.

Ad 2. Zur Beantwortung der Frage, ob andere Agentien ähnliche Lokalerscheinungen bewirken können wie der Löffler-Bacillus, haben wir zunächst die Kontrollversuche zu betrachten, welche die Autoren gelegentlich ihrer ätiologischen Studien angestellt haben. *Löffler* selbst (in seiner ersten Arbeit) berichtet, daß es ihm nicht gelungen sei, mit den aus diphtherischen Affektionen gezüchteten *Streptokokken* ähnliche Affektionen hervorzurufen. Damit übereinstimmend *Brieger* und *Fränkel* (l. c.): „Bei ziemlich zahlreichen gleichartig angestellten Kontrollimpfungen mit Streptokokken und Staphylokokken wurde eine ähnliche Membranbildung nicht beobachtet; nur bei 2 Versuchen mit Bact. coli fanden sich unbedeutende Beläge von geringer Ausdehnung . . ." *Emmerich*[1]) will mit seinem — coliartigen — Diphtherieerreger auf jeder Schleimhaut typische Diphtherie hervorgerufen

[1]) Verhandl. des 5. Internat. Kongresses für Hygiene und Demographie im Haag. Teil I, S. 247.



haben. *Emmerichs* Erreger war nach *Löfflers* Entdeckung bald vergessen, und Nachprüfungen haben meines Wissens nicht stattgefunden. Ganz zu verwerfen dürfte seine Beobachtung nicht sein (wenn auch seine Schlußfolgerung), hat doch auch *Henke* (l. c.) mit Bact. coli einigermaßen diphtherieähnliche Prozesse hervorrufen können.

Diesem Autor ist es sogar mit einem *unbelebten* Agens (Ammoniak) gelungen, ebenso wie lange vor ihm *Bretonneau* (l. c.) mit Canthariden-extrakt.

Noch einen Schritt weiter ist *Heubner*[1]) gegangen, der ganz ohne lokales Eingreifen, lediglich durch Unterbindung der zuführenden Gefäße typische diphtherische Schleimhautveränderungen erzielt zu haben berichtet: „anatomisch genau gleiche gerinnende Ausschwitzung in das Schleimhautepithel".

Halten wir diese Erfolge zusammen, vergegenwärtigen wir uns ferner, daß kompetenteste Beurteiler, wie *Virchow*, Schleimhautprozesse, die ganz anderen Krankheitsbildern angehören, wie die nekrotisierende Scharlachangina oder die sog. Darmdiphtheritis, für anatomisch wesensgleich mit dem Lokalaffekt der Diphtherie erklären; denken wir weiter an die von *Baginski*[2]) erwähnten Befunde: „pseudomembranöse Anginen syphilitischer Natur mit wechselnden Bakterienbefunden . . ., ferner pseudomembranöse Anginen, wo der Pneumokokkus, solche wo das Bact. coli als Krankheitserreger fast in Reinkulturen gefunden wurden", so werden wir zu dem Schlusse gedrängt, daß der diphtherische Lokalaffekt überhaupt *nichts für einen bestimmten Krankheitsprozeß Charakteristisches ist,* daß er durch die verschiedensten Insulte hervorgerufen werden kann, die wahrscheinlich nur das eine Gemeinsame haben, eine sehr intensive Reizung und Schädigung der Gefäße einer bestimmten Schleimhautregion zu bewirken, welche über alle Grade der katarrhalischen, fibrinösen und nekrotisierenden Entzündung bis zum völligen Untergang des befallenen Gewebes führt.

Die erste Frage dieses Abschnittes also, ob es gelingt, mit Löfflerkulturen den diphtherischen Lokalaffekt zu reproduzieren, ist nach den zur Verfügung stehenden klinischen, anatomisch-bakteriologischen und epidemiologischen Kriterien mit *ja* zu beantworten. Die zweite (Kontroll-)Frage, ob dies *nur* mit Löfflerkulturen gelingt, ist zu *verneinen*.

(Die Versuche über experimentelle Erzeugung von Diphtherie mittels Zusammenwirken von Di-Bacillen und anderen Bakterien, die sich logischerweise hier anschließen müßten, sollen aus Zweckmäßigkeitsgründen weiter unten, im Zusammenhang mit der Frage der Mischinfektion, abgehandelt werden.)

[1]) Lehrbuch der Kinderkrankheiten.
[2]) In Nothnagels Handbuch.



Fassen wir nun zusammen, was uns die obigen Ausführungen über die experimentelle Reproduzierbarkeit der menschlichen Diphtherie gelehrt haben:

Die Spätlähmungen können durch die Reinkultur oder ihre Toxine experimentell erzeugt werden; sie sind genügend charakterisiert, um mit der menschlichen Affektion identifiziert zu werden; andere Agentien, die sie ebenfalls hervorrufen könnten, kennen wir nicht.

Das Fieber und die kardiovasculären Symptome sind teils zu unbestimmten Charakters, teils zu wenig der menschlichen Diphtherie eigentümlich, ferner machen sich gerade auf diesen Gebieten die Unterschiede zwischen Mensch und Tier allzusehr geltend, als daß an ihnen brauchbare Kriterien zu gewinnen wären; sie werden für die Frage der Reproduzierbarkeit besser ausgeschieden.

Der Lokalaffekt der menschlichen Erkrankung kann, bei Würdigung der relativ geringen Empfänglichkeit der Tiere sowie der wechselnden Eignung verschiedener Stämme, mit genügender Sicherheit reproduziert werden; der Wert dieses Erfolges wird aber dadurch in Frage gestellt, daß auch ganz andersartige Agentien und Eingriffe dasselbe vermögen.

Die Prüfung im Sinne des dritten *Koch*schen Postulats würde also nur die postdiphtherischen Lähmungen mit Sicherheit auf den Di-Bacillus als Erreger zurückführen lassen, für die Allgemeinsymptome bliebe die Frage offen, für den Lokalaffekt wäre eine wesentliche Beteiligung des Di-Bacillus als wahrscheinlich anzunehmen, aber weder exakt zu beweisen noch genau zu umgrenzen: insbesondere kann die Mitwirkung anderer bakterieller Einflüsse nicht ausgeschlossen werden. Gelungene Infektionsversuche am Menschen, gewollte oder ungewollte, liegen nicht vor.

Das dritte *Koch*sche Postulat ist also für die Diphtherie als klinisches Gesamtbild *nicht* erfüllt.

Wie früher erwähnt, hat *Koch* selber späterhin auf die Erfüllung dieses Postulats verzichtet und sich mit den beiden anderen begnügt, welche wir als Koinzidenzforderung zusammenfassen. Wir wollen nun sehen, wieweit dieser Forderung in dem Verhältnis der Löffler-Bacillen zur Diphtherie Genüge getan wird, und zugleich ein Urteil darüber zu gewinnen trachten, was die Forderung im allgemeinen für das ätiologische Problem bedeutet und leistet — ob ihre Erfüllung *notwendig* und ob sie *genügend* ist.

Die Verbreitungskreise von Diphtherie und Löffler-Bacillus decken sich bekanntlich keineswegs vollkommen. Schon *Löffler* machte diese Beobachtung, indem in einigen seiner zahlreichen Fälle der Nachweis des Bacillus nicht gelang, während sie andererseits bei einem (unter



vielen) gesunden Kindern zu finden waren. Dies war für ihn ein Hauptgrund, sich betreffs der ätiologischen Beziehung reserviert auszusprechen.

Seitdem haben uns die Erfahrungen der Wissenschaft einerseits die *Unzulänglichkeit unserer Untersuchungsmethoden* kennengelehrt, welche bei weitem nicht jeden vorhandenen Bacillus nachzuweisen gestattet, andererseits sind wir bei den verschiedensten Krankheiten mit der Existenz von *Bacillenträgern* (rekonvaleszenten und völlig gesunden) bekannt geworden, so daß Überschreitungen der Koinzidenz nach der einen wie nach der anderen Seite nicht mehr von vornherein als Gegenargument gelten können.

Aber freilich muß man genau spezialisieren. Bacillen dürfen an Gesunden nur dann gefunden werden, wenn sie entweder selbst früher erkrankt oder aber mit Kranken in nahem Verkehr waren, wenn also ein *epidemiologischer Zusammenhang* besteht. Ebenso muß die relative Häufigkeit der Bacillenträger um so mehr abnehmen, je mehr man sich zeitlich von dem Höhepunkt der Erkrankung, örtlich von dem Zentrum der Epidemie entfernt. Alle diese Beziehungen, welche gegen ein ubiquitäres Vorkommen des Parasiten, und für seinen Zusammenhang mit der Krankheit sprechen, sind für Diphtherie und Löffler-Bacillen so gründlich und mit so einheitlichem Erfolge untersucht, daß ein näheres Eingehen auf die bezügliche Literatur nicht erforderlich ist.

Eine gewisse Schwierigkeit machen die als Pseudodiphtherie bezeichneten Formen, denen man wohl Ubiquität zugestehen muß, wenn auch die Angaben über ihre Häufigkeit sehr schwanken. Manche Autoren haben sie in Di-freien Zonen so gut wie nie gefunden, andere z. B. *Neumann*[1]) in fast 100%.

Wahrscheinlich spielen, außer örtlichen Besonderheiten, auch die Anforderungen, die die verschiedenen Autoren an einen Pseudodiphtheriebacillus stellen, entscheidend mit: man darf ja nicht vergessen, daß ein solcher, also ein von allen bestimmenden Merkmalen des Löffler-Bacillus entblößten Keim, nicht mehr viele Merkmale für seine eigene Charakteristik übrig hat.

Im ganzen überwiegt doch, besonders auf Seiten der großen Untersuchungsämter, die Erfahrung, daß Pseudodiphtherie-Keime beider Formen (*Hoffmann-Wellenhof* und *Xerose*) sehr viel häufiger bei Rekonvaleszenten und in der Umgebung von Kranken gefunden werden als sonst. Hält man hierzu die in eben den gleichen Fällen vorkommenden Zwischen- und Übergangsformen aller Grade, so ergibt sich ganz natürlich die schon oben entwickelte Auffassung von dem Zusammenhang aller Formen, welche, weit entfernt, die ätiologische Beziehung zu

[1]) *Lehmann* und *Neumann*, Atlas und Grundriß der Bakteriologie.



gefährden, im Gegenteil eine viel lebendigere Anschauung von der Wechselwirkung zwischen Makro- und Mikroorganismus eröffnet. Die ubiquitären, d. h. also die ohne nachweisbaren Zusammenhang mit typischen Bacillen vorkommenden pseudodiphtherieartigen Stäbchen könnten unsere Auffassung nur dann bedrohen, wenn die Möglichkeit ihres Virulentwerdens bewiesen würde, was bisher bekanntlich keineswegs der Fall ist.

Die Überschreitung der Koinzidenz nach der einen Seite, also das Vorkommen von Bacillen ohne Krankheit, bietet somit nach unseren heutigen Kenntnissen keinen Anlaß, die ätiologische Beziehung zu verneinen.

Was nun die Überschreitung nach der anderen Seite, also das Fehlen der Bacillen bei zweifellos bestehender Krankheit anlangt, so sind wir nicht darauf angewiesen, uns mit der allgemeinen Unzulänglichkeit unserer Untersuchungsmethoden zu entschuldigen; wir können vielmehr eine engere Beziehung nachweisen, die in dem Verhältnis von Krankheit und Erreger von allgemeiner Bedeutung ist.

Wenn *Sanarelli*[1]) von seinem Gelbfieber-Bacillus berichtet, die Häufigkeit des Nachweises betrage im Fieberanfang 0%, im Fieberabfall 21%, in der Agonie 30%, bei Sektionen 60%, so muß ganz allein das Verhältnis dieser Ziffern in höchstem Grade mißtrauisch machen. Beim Erreger des Abdominaltyphus ist es bekanntlich umgekehrt: die Chance des Nachweises im Blut sinkt von fast 100% im Beginn der Krankheit fortdauernd ab bis wenig über 0% in der 4. Woche.

Dies ist aber das typische Verhältnis: *je frischer der Krankheitsfall, desto zahlreicher und lebenskräftiger die Erreger*, was in der erhöhten Chance des Nachweises zum Ausdruck kommt. Bei einigen Infektionserregern, welche unter der Gegenwirkung des Körpers sichtbare Veränderungen erleiden — z. B. den Gonokokken — kommt noch ein zweites wichtiges Kriterium hinzu: *je frischer der Fall, desto typischer der Erreger*. Der Einwurf, man habe eben jene Bacillenformen typisch genannt, die aus den frischesten, typischsten Krankheitsfällen stammen, ist nicht stichhaltig, denn die als typisch bezeichneten Bacillenformen sind stets, von der Virulenz ganz abgesehen, die eigenartigsten und am schärfsten differenzierten, währen die abgearteten ohne erkennbare Trennungslinie mit der Schar der ihnen äußerlich nahestehenden, schlecht charakterisierten Saprophyten zusammenfließen (extracelluläre, grampositive Gonokokken ohne Sammelform, *Wellenhof*scher Bacillus).

Für den Löffler-Bacillus ist dies Verhältnis, je frischer der Fall, desto typischer die Bacillen, so vielfach und so evident aufgezeigt

[1]) La propagation de la fièvre jaune. Rev. hyg. et pol. sanit., 1906.



worden (vgl. z. B. *Lubarsch* l. c.; *Bernhardt* und *Paneth* l. c.), daß ein näheres Eingehen sich erübrigt.

Wir entnehmen aus dieser Erörterung, daß die *vorkommenden Abweichungen von der Koinzidenz keinen Einwand gegen die ätiologische Bedeutung des Löffler-Bacillus zu begründen vermögen*, da sie sich den für alle Infektionskrankheiten geltenden Gesetzmäßigkeiten zwanglos einordnen; eine Einschränkung der *Koch*schen Forderungen, welche auch die *Koch*sche Schule zwar nicht expressiv verbis, aber doch in ihrem praktischen Verhalten anerkannt hat.

Es erhebt sich nun die Frage, *ob das Zutreffen der* auf diese Weise eingeschränkten *Konzidenzforderung auch wirklich zum Erweis der kausalen Beziehung genüge.* Prinzipiell kann sich, das ist klar, auf solchem Wege immer nur ein Wahrscheinlichkeitsschluß ergeben, und ob diesem der für biologische Theorien übliche Grad von Gewißheit zukommt, vermag nur vielfältige Erfahrung zu lehren.

Das bloße Vorkommen, selbst „das regelmäßige und ausschließliche Vorkommen der Parasiten" (*R. Koch* l. c.) in den erkrankten Körpern, selbst in den erkrankten Geweben, kann diese Gewißheit sicherlich nicht herstellen. Niemand wird die Plaut-Vincentsche Symbiose, *nur* wegen ihres regelmäßigen Auftretens, für die Ursache der Angina Vincenti halten, noch weniger die langen Milchsäurebacillen für die Erreger des Magencarcinoms, oder die ebenfalls regelmäßig züchtbaren anaeroben Plotzschen Bacillen für die Erreger des Fleckfiebers. Wir wissen zu genau, daß, unter dem Einfluß von krankhaften Veränderungen der inneren Milieus, saprophytische Keime, die infolge ihrer Spärlichkeit sonst dem Nachweis entgehen, sich so reichlich vermehren können, daß sie nunmehr das Bild beherrschen. Eingehendere Erörterungen über diese ziemlich bekannten Verhältnisse dürfen wir um so eher ersparen, als schon nach unserer Definition der ätiologischen Beziehung (s. o. S. 382) man nicht erwarten kann, in der bloßen *Anwesenheit* eines Bacillus etwas Entscheidendes zu sehen. Auch die *Koch*schen Postulate fordern mehr: „. . . Organismen in typischer Anordnung. . . " (*Löffler* 1883); „. . . unter Verhältnissen, welche den pathologischen Veränderungen und dem klinischen Verlauf der Krankheit entsprechen" (*R. Koch* 1890); ja sogar: „. . . daß die Bakterien ausnahmslos und in derartigen Verhältnissen betreffs ihrer Menge und Verteilung nachgewiesen werden müssen, daß die Symptome der Krankheit ihre vollständige Erklärung dadurch finden" (*R. Koch* 1878).

Die letzte Formulierung war vor der Entdeckung der Bakterientoxine aufgestellt worden, und muß schon aus diesem Grunde als zu weitgehend aufgegeben werden: die Symptome der Cholera können „in der Menge und Verteilung" der Vibrionen ebensowenig „ihre vollständige Erklärung" finden wie des Tetanus durch die Lokalisation



der Tetanuskeime. (Ob Endotoxin oder „echtes" Toxin, kommt hier nicht in Betracht.)

Die beiden vorher zitierten Formulierungen sind wieder so allgemein gefaßt, daß wir sie erst mit bestimmterem Inhalt erfüllen müssen, um sie für die uns jetzt am Herzen liegende Unterscheidung der Krankheitserreger von den sekundär auftretenden Saprophyten gebrauchen zu können. Gibt es einen solchen durchgreifenden Unterschied?

Einige Beispiele mögen uns leiten: Der Typhusbacillus wäre wohl nie entdeckt worden, hätte man ihn nur im Darminhalt gesucht, wo er mit zahllosen ähnlichen, mikroskopisch nicht zu unterscheidenden Keimen vermischt ist; aber in den Mesenterialdrüsen und im Milzgewebe konnte er in völliger Reinheit beobachtet werden. Ähnliches gilt für die Spirochaete pallida, die in den Leistendrüsen in Reinkultur auftritt, ohne alle Begleitung der zahlreichen Saprophyten, welche im Primäraffekt das Bild verwirren. Unnötig, die Beispiele zu vermehren, welche alle das gleiche zeigen: Die Parasiten sind es, die vermöge ihrer Offensivkräfte *am weitesten in das gesunde Gewebe vordringen*; die Saprophyten bleiben dort zurück, wo sie auch normalerweise vegetieren, oder aber sie rücken in Gebiete nach, wo die Parasiten bereits die Hauptarbeit getan und den Boden bereitet haben, man könnte sagen, sie verhalten sich zu jenen wie Etappenformationen zu den Fronttruppen; die Ähnlichkeit geht soweit, daß in sehr vielen Fällen dort, wo Saprophyten nachgerückt sind, sich die eigentlichen Erreger überhaupt nicht mehr finden; man denke z. B. an zerfallende Tuberkelherde: Tuberkelbacillen nur in den äußersten, dem Gesunden angrenzenden Schichten, im Innern bloß Fäulnis- und Eiterkeime.

Die Frage wäre noch zu streifen, ob das erörterte Prinzip etwa für jene Parasiten durchbrochen wird, die eine *toxische Fernwirkung* entfalten. An sich wäre dies ja möglich, die Erfahrung zeigt, daß es *für die lokale Ansiedlung der Bakterien* nicht der Fall ist: die hochtoxische Shigadysenterie verhält sich, was die Lagerung ihrer Keime im Gewebe anlangt, nicht anders als die ganz oder fast ungiftigen flexnerartigen Stämme usw.; man darf sich wohl die Vorstellung bilden, daß das produzierte Toxin, teleologisch betrachtet, auch nur eines der Angriffsmittel ist, welche dem Bakterium das Fortkommen im Gewebe ermöglichen sollen. Natürlich dürfen wir nicht erwarten, in jedem Organ, das in der Krankheit abnorm funktioniert, den Krankheitserreger zu finden, dies gilt aber auch für Bakterien, die *keine* echten Toxine produzieren.

Versuchen wir nun, die in solchem Sinne kommentierte Koinzidenzforderung auf die Diphtherie anzuwenden, und vorurteilslos zu prüfen, ob der Löffler-Bacillus ihr genügt; hierbei werden wir nicht vermeiden können, das Verhalten anderer in Betracht kommender Keime mit



zu vergleichen, da ja nach unserer Interpretation der Forderung ein Mehr oder Minder, z. B. in der Intensität des Vordringens, wichtig sein kann. Wir betreten damit das schwierige und dunkle Gebiet der der *Misch- und Sekundärinfektionen*, das wir bisher vermieden haben und nun möglichst im Zusammenhang behandeln wollen.

Welche Bakterien außer dem Löffler-Bacillus kommen für eine ätiologische Rolle überhaupt in Frage? Das Studium der Literatur lehrt, daß, mit alleiniger Ausnahme des Staphylococcus albus [*Martin*[1])], wovon noch die Rede sein wird, es immer Streptokokken sind, die als Erreger oder Miterreger angeschuldigt werden. Unser gegenwärtiges Teilproblem engt sich damit sehr ein, wir werden, nachdem wir über das Vorkommen des Löffler-Bacillus im allgemeinen schon einiges beigebracht haben, nunmehr zu untersuchen haben:

1. In welcher Häufigkeit und Menge kommen Streptokokken überhaupt in klinischen Diphtheriefällen vor?

2. Wie verhalten sie sich nach Ort und Zeit ihres Vorkommens zu den Löffler-Bacillen?

3. Findet eine wechselseitige Beeinflussung statt, und wie wäre eine solche zu denken?

4. Welche der klinischen Erscheinungen der Diphtherie sind auf den Löffler-Bacillus zurückzuführen, welche auf Streptokokken, welche etwa auf ein Zusammenwirken von beiden?

Ad 1. *Lubarsch* (l. c.) hat in 352 Fällen kulturell *jedesmal* Streptokokken nachgewiesen. Andere Autoren, die darauf achteten, hatten ähnliche Resultate. Voraussetzung ist allerdings, daß man nicht bloß auf Löfflerserum, sondern auch auf gewöhnlichem Agar züchtet. Das Resultat kann nicht überraschen, wenn man bedenkt, daß Streptokokken fast in jeder normalen Mundhöhle zu finden sind, und das Bestreben ist gewiß berechtigt, eine — quantitative oder qualitative — Grenze zu finden, von welcher ab das Vorkommen von Kettenkokken als pathologisch angesehen werden soll.

Barbier[2]) beachtet nur solche Fälle, wo *sein* Streptokokkus (ein auf festem Nährboden spärlich wachsender für Meerschweinchen hochvirulenter Typ) vorkommt; andere Streptokokken seien häufige indifferente Begleiter, die regellos auftreten und verschwinden.

Roux, *Martin* und *Chaillou*[3]) konstatierten, daß *gutes Wachstum der Streptokokken auf Löfflerserum* im ganzen *der Virulenz parallel* gehe, und dies gelte sowohl für frischgezüchtete als für Laboratoriums-

[1]) Examen clinique et bactériologique etc. Ann. de l'inst. Pasteur **6**. 1892.

[2]) De quelques associations microbiennes dans la diphthérie. Arch. de méd. expérimentelle et d'anat. pathologique. **2**. 1891.

[3]) 300 cas de diphthérie traités par le serum antidiphthérique. Ann. de l'inst. Pasteur **8**. 1894.



stämme, daher sei *für praktisch-prognostische Zwecke* die *Kultur auf Serum* der auf indifferenten Nährböden *vorzuziehen.* Die praktisch-prognostischen Zwecke decken sich in diesem Fall natürlich mit unseren wissenschaftlich-ätiologischen.

Es ist sehr zu bedauern, daß die meisten Autoren, vermutlich aus Gründen der technischen Bequemlichkeit, *nur* die kulturelle Untersuchung angewendet haben; denn die alsdann entscheidende Frage, *welche* Kulturmethode die richtigsten Resultate ergibt, dürfte einer befriedigenden Lösung überhaupt nicht fähig sein. Der zunächst ganz korrekt scheinende Gedanke, den indifferenten Agarnährboden zu verwenden, hat doch schwere Bedenken, weil Diphtheriebacillen in erster Generation nur langsam auf ihm wachsen, und von Streptokokken gerade die virulenten am schlechtesten; so daß die Gefahr besteht, daß saprophytische Bewohner der Mundhöhle sich ungebührlich aufdrängen auf Kosten der uns interessierenden Parasiten. Ist es doch ein allgemeines Gesetz, daß von verwandten Bakterienspezies immer die pathogensten es sind, welche die spezialisiertesten Ansprüche an den Nährboden stellen, während die saprophytischen Verwandten auf indifferenten Substraten gedeihen [vgl. *Paneth*[1])].

Der Löffler-Nährboden wieder ahmt vielleicht die Verhältnisse des natürlichen Standorts besser nach, insofern hier wie dort geronnenes Serumeiweiß vorherrscht; aber er gibt doch, wie aus Untersuchungen *Neissers* u. a. hervorgeht, dem Diphtheriebacillus einen gewaltigen Vorsprung, der wohl über die natürlichen Verhältnisse weit hinausgeht. Dabei ist noch die Frage, ob man unter „natürlichen Verhältnissen" die ausgebildete Koagulationsnekrose verstehen soll und nicht vielmehr den vorhergehenden, für unser Auge noch normalen Zustand der Schleimhaut; es ist ja auch möglich, daß mit fortschreitender Veränderung die relativen Chancen für die verschiedenen Bakterien sich verschieben.

Aus diesen und noch anderen Gründen erscheint mir die Frage des „richtigen" Nährbodens kaum lösbar. Man könnte der Lösung höchstens näher kommen auf einem Wege, der — sie entbehrlich macht, nämlich durch zahlreiche (parallel mit den Züchtungen durchgeführte) Untersuchungen von *Originalpräparaten*, also von Tonsillenabstrichen, Membranen und womöglich auch Organschnitten verschiedener Krankheitsstadien. — Dies leitet über zum Punkt

2. Solche Untersuchungen sind in systematischen größeren Reihen, die allein unsere Erkenntnis fördern könnten, nicht gemacht. Das riesige Material der Untersuchungsämter ist — selbst wenn, was keineswegs überall geschieht, Originalausstriche regelmäßig angefertigt

1) Praktische Bakteriologie. 2. Aufl. 1919, S. 5.



werden — für uns unbrauchbar; denn dort richtet sich, dem praktischen Zweck entsprechend, das Interesse ausschließlich auf Vorkommen oder Fehlen des Löffler-Bacillus, andere Keime werden kaum berücksichtigt, geschweige denn die histologischen Verhältnisse. Wir sind somit auf die nicht sehr zahlreichen, meist aus früherer Zeit stammenden Angaben der Forscher angewiesen.

Löffler hat in seinen grundlegenden Studien Streptokokken meist mehr nach der Oberfläche, Di-Bacillen nach der Tiefe zu im Primäraffekt gefunden. Auch verdient hier eine, freilich nicht exakt fundierte Erfahrung der Untersuchungsämter Erwähnung: daß es bei Einsendung ganzer Membranen für das positive Resultat günstiger ist, die Innenseite der Membranen auf der Platte auszustreichen als ihre Oberfläche.

Bei anderen Autoren lauten die Berichte nicht so entschieden, ja es fehlt nicht an Beobachtungen über Streptokokken in beträchtlicher Tiefe des Lokalaffekts; bemerkenswert ist eine Schilderung *Baumgartens*[1]) von einer *frischen* Croupmembran des Larynx, die im Laufe einer Diphtherieerkrankung auftrat und ausschließlich Streptokokken aufwies.

Er erwähnt ferner die „nicht ganz seltenen Bilder, . . . wo die junge epitheliogene Pseudomembran *keine* Di-Bacillen, sondern nur Streptokokken erkennen läßt“ und spricht sogar entschieden die Meinung aus, „daß der Di-Bacillus niemals tiefer in die Schleimhaut eindringt, vielmehr sein Lager nur in den oberflächlichen Schichten des Epithels aufschlägt, während der Streptokokkus meist viel tiefer, bis in das Bindegewebsstratum vordringt . . .“.

Versucht man die einander anscheinend stark widersprechenden Ansichten zu vereinigen, so möchte man sich auch von dieser Seite her der Auffassung der französischen Autoren (s. o.) nähern, daß in dem diphtherischen Lokalaffekt zweierlei Sorten von Streptokokken vorkommen, einmal die normalen Mundhöhlenbewohner, die auch im Erkrankungsfalle ohne innere Beteiligung oberflächlich weiter vegetieren, zweitens aber virulentere Keime, denen in der Pathogenese eine bedeutsame Rolle zukommt.

Was endlich das Eindringen von Bakterien in das Innere des Körpers, in sonst sterile Gewebe anlangt, so ist es bekannt, daß in schweren Diphtheriefällen Löffler-Bacillen in inneren Organen gefunden werden und schon zu Lebzeiten mit dem Urin ausgeschieden werden können [vgl. *Graefe*[2]), *Bernhardt* und *Paneth*[2])]. Aber ganz dasselbe gilt in noch erheblicherem Maße für Streptokokken; nicht nur in den späteren Stadien schwerer Fälle, wie dies allgemein bekannt ist — *Emmerich*[3])

---

[1]) Lehrbuch der pathog. Mikroorganismen.

[2]) Auf dem Kongreß für Mikrobiologie 1913.

[3]) Bemerkungen zur Heilserumbehandlung der Diphtherie in München. Münch. med. Wochenschr. 1894, Nr. 45.



hat z. B. in 12 tödlich endenden Fällen 9 mal Streptokokken in Blut und inneren Organen gefunden — auch in den *allerersten Krankheitstagen* von Fällen, die später z. T. sogar milde verliefen, konnten Streptokokken aus dem Blut gezüchtet werden[1]).

Dies führt uns zu den Verhältnissen der *zeitlichen* Koinzidenz. Im allgemeinen herrscht wohl der Eindruck vor, daß, je frischer ein Di-Fall, desto regelmäßiger und desto ausschließlicher Löffler-Bacillen nachzuweisen sind. Dies ist auch *Baumgartens* Meinung: „Untersucht man nicht . . . Stellen *späterer* Ausbreitung der diphtherischen Membranen, sondern ihre *ersten Anfänge* in der Gaumen-Rachen-Schleimhaut", so finde man „stets den Diphtherie-Bacillus . . . und in meist nahezu vollkommener mikroskopischer Reinkultur, d. h. ohne nennenswerte Beimengung von Streptokokken oder anderweitiger Bakterien, womit seine diphtherogene Rolle auch durch die histologisch-bakteriologische Untersuchung genügend bezeugt ist". Demgegenüber stehen Ansichten wie die von *Deussing* (l. c.), der wenigstens für einen Teil der Fälle an der Vermutung festhält, daß der lokale Infekt auch in seinen frischen Stadien nicht nur als Produkt der Infektion mit Di-Bacillen anzusehen ist, sondern daß an seiner Entstehung bis zu einem gewissen Anteil eben jene Mischinfektionskeime beteiligt sind, daß also „der primäre Anteil der Mischinfektionserreger an dem lokalen Prozeß" zugegeben sei. Er verweist zur Stütze dieser Ansicht auf die reinen, „durch Streptokokken und Pneumokokken bedingten pseudomembranösen Anginen, die eine so weitgehende Ähnlichkeit mit Diphtherie aufweisen können". Daß es pseudomembranöse Anginen ohne Löffler-Bacillen gibt, die klinisch und histologisch den diphtherischen vollkommen gleichen, wird ja ziemlich allgemein zugegeben, sogar von einem so eifrigen Vorkämpfer der bakteriologischen Richtung wie *Fränkel* (l. c.). Die französischen Autoren, denen wir so gründliche Untersuchungen über die Mischinfektionsfrage verdanken, haben leider über das jeweilige *Alter* der Fälle im Zeitpunkt des Streptokokkennachweises keine genügenden Angaben gemacht.

Wir sehen also, daß bezüglich der Koinzidenzforderung die verschiedenen Stimmen keineswegs harmonisch tönen, und müssen es zunächst offen lassen, ob eine Auflösung der Dissonanzen möglich ist. Erwähnt sei aber schon hier, daß *Baumgarten* (l. c.) in Revision eigener früherer Ansichten den Standpunkt vertritt, daß durch die Entdeckung des Diphtherietoxins die Wichtigkeit der Koinzidenz hinfällig geworden sei: „denn die Produktion seines furchtbaren leicht diffusiblen Giftes gibt dem Diphtherie-Bacillus die Möglichkeit, seine spezifisch pathogenen Wirkungen auch bei oberflächlicher Lage seiner Kolonisationen

[1]) *Deussing*, Zur Kenntnis der Mischinfektion bei Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 88, 346.



zu vollbringen. So wird ihm insbesondere die Erzeugung der diphtherischen Pseudomembran auch an von seiner bacillären Ausbreitung entfernten Stellen gelingen, die von ihm durch sein Gift erzeugte Membran also stellenweise von den charakteristischen Stäbchen frei sein können, während sie den in dem Gewebe leichter als der Diphtherie-Bacillus proliferationsfähigen und ihm daher vorauseilenden Streptokokkus an den betreffenden Stellen enthalten kann". Diese Auffassung, nach welcher für die Atiologie des Lokalaffekts der Bakterienbefund beinahe gleichgültig würde, vermögen wir, wie schon oben erwähnt, in dieser schroffen Form nicht zu teilen; freilich ist es auch schwer, sie exakt zu widerlegen.

Ad 3. Ehe wir uns der klinischen, also der wichtigsten Seite der Mischinfektion zuwenden, wollen wir einen Augenblick bei der Frage verweilen, wie man sich den Mechanismus derselben etwa vorstellen kann. Es könnte sich, falls eine wechselseitige Einwirkung von Streptokokken und Di-Bacillus in dieser oder jener Richtung überhaupt vorkommt, entweder um *direkte* Einwirkung der Bakterien aufeinander handeln — eine solche müßte dann im Laboratoriumsexperiment nachweisbar sein — oder um eine indirekte Wechselwirkung im Sinne eines Bündnisses zur Bekämpfung des Organismus.

Bernheim[1]) hat Streptokokken in Bouillon wachsen lassen, diese dreimal (wohl durch Hitze? Verf.) sterilisiert, Agarplatten damit bereitet und Di-Bacillen darauf gesät. Diese erwiesen sich im Tierversuch nicht virulenter als die Kontrollen. Freilich ist der Einwand zu erheben, daß eventuell vorhanden gewesene virulenzsteigernde Stoffwechselprodukte durch die dreimalige Sterilisation vernichtet sein können. Dieser Fehler ist vermieden in Versuchen von *v. Dungern*[2]), der die Streptokokkenbouillon durch Filtration sterilisierte und dann Di-Bacillen darin züchtete; er fand Kontrollkulturen in einfacher Ascitesbouillon eher virulenter als jene; auch in den auf gleichen frischen Nährböden fortgeführten Tochterkulturen kam eine Virulenzsteigerung durch die Streptokokkenbouillon nicht zum Durchbruch. Auch bei gemeinsamer Züchtung von Streptokokken und Di-Bacillen wurde nichts dergleichen erzielt. Umgekehrt wurde auch durch Di-Bacillenfiltrate keine Veränderung der Virulenz beim Streptokokkus erzielt. Eine *direkte* Einwirkung des Streptokokkus auf den Di-Bacillus im Sinne einer Virulenzsteigerung hat sich also *nicht* nachweisen lassen, ebensowenig das Umgekehrte.

[1]) Über die Rolle der Streptokokken bei der experimentellen Mischinfektion mit Diphtheriebacillen. Arch. f. Hyg. **28**, 138.

[2]) Die Bedeutung der Mischinfektion bei Diphtherie. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **21**, 104. 1897.



Was die indirekte Einwirkung anlangt, so hat zunächst *Funck*[1]) konstatiert, daß Di-Gift, mit einem an sich schwach virulenten Streptobacillenstamm einem Meerschweinchen injiziert, nicht stärker wirkt als das Gift allein; übereinstimmend damit *v. Dungern* (l. c.), daß auch ein mäßig virulenter Stamm die Wirkung eines konstanten Di-Giftes nicht verstärkt. Werden aber anstatt des Di-*Giftes* Di-*Bacillen* genommen, so ändern sich die Resultate: Di-Bacillen plus (schwachvirulente) Streptokokken wirken noch tödlich, wo Di-Bacillen in gleicher Menge allein nur krankmachend — noch stark krankmachend, wenn Di-Bacillen allein wirkungslos. Ferner: Um Di-Bacillen plus Streptokokken ebenso zu neutralisieren, wie Di-Bacillen allein, ist die *doppelte Dosis Antitoxin* erforderlich. In gleichem Sinne sprechen Versuche von *Roux* und *Martin*[2]) an Kaninchen.

Besonders wichtig ist es, daß die Wirkung die gleiche blieb, ob Di-Bacillen an gleicher oder *an verschiedener Körperstelle* eingespritzt wurden, weil damit bewiesen ist, daß keine direkte, sondern bloß eine durch den Körper vermittelte indirekte Einwirkung stattfindet. *Funck* schließt: „Sicherlich üben bei gleichzeitiger Injektion die Streptokokken auf Di-Bacillen einen Einfluß der gesteigerten Giftbildung aus, dieser Einfluß ist indessen nicht so beträchtlich, wie die Autoren bisher angenommen haben." Dies letztere kann sehr wohl daher rühren, daß, im Interesse der Reinheit des Experimentes, Streptokokkenstämme benutzt wurden, die für Meerschweinchen fast avirulent waren.

Das Gegenstück zu diesen Versuchen hat wieder *v. Dungern* geliefert: er arbeitete mit einem mittel-virulenten Streptokokkusstamm, der für sich allein an Kaninchen bei subcutaner Injektion lediglich lokale Affekte hervorrief; unterstützte er die Injektion mit einer geringen Menge Diphtherie-Bacillen, so kam es zu allgemeiner schwerer Septikämie mit massenhaftem Streptokokkenbefund im Herzblut.

Aus diesen zwar wenigen Versuchsreihen geht doch mit genügender Klarheit hervor, daß *in dem Zusammenwirken von Di-Bacillen und Streptokokken* wahrscheinlich keine direkte, aber *bestimmt eine indirekte Unterstützung stattfindet*, und zwar nach beiden Richtungen, indem im Tierkörper *einerseits durch Streptokokken die toxische Wirkung des Di-Bacillus, andererseits durch Di-Bacillen die Virulenz der Streptokokken wesentlich gesteigert wird*.

Ad 4. Was die Bedeutung der Mischinfektion für die *Klinik* der Diphtherie anlangt, so stehen sich entgegengesetzte Ansichten der Autoren womöglich noch schroffer als auf den anderen Gebieten gegen-

---

[1]) Experimentelle Studien über die Frage der Mischinfektion bei Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **17**, 365.

[2]) Contribution à l'étude de la diphthérie (sérum-thérapie). Ann. de l'inst. Pasteur **8**. 1894.



über. Während *v. Behring*, *Lubarsch* und der Kreis des Institut Pasteur der Streptokokkensymbiose eine große, ja entscheidende Wichtigkeit für die Schwere des Krankheitsbildes beilegen, wird diese Ansicht von *Heubner*[1]) als „Irrlehre" scharf bekämpft. — Während die Franzosen immer wieder betonen[2]), daß jedem bakteriologischen Bilde auch ein bestimmtes klinisch-prognostisches Bild zugeordnet sei, kommt *Bernheim*[3]) zu dem Schluß, „daß der bakteriologische Befund allein keinen sicheren Anhaltspunkt liefert, um auf die Schwere der diphtherischen Erkrankung beim Menschen zu schließen".

Versuchen wir, aus dem von den Autoren vorgelegten Material selbst ein Urteil zu gewinnen. Die *Spätlähmungen* können wir mit wenigen Worten erledigen, da hier eine Beteiligung anderer als der Di-Bacillen von niemandem angenommen wird. Und wenn *Henoch*[4]) aus seiner Erfahrung mitteilt, daß gerade an *leicht* verlaufene Fälle sich mit Vorliebe Lähmungen anschließen, so würde das in eben demselben Sinne sprechen, vorausgesetzt, daß die noch zu erörternde Ansicht sich bewahrheiten ließe, daß die „reinen" Di-Fälle im allgemeinen auch die leichtesten sind.

Was nun die Klinik der eigentlichen Erkrankung angeht, so berichtet *Lubarsch* (l. c.) von zahlreichen mittelschweren und schweren Fällen mit reichem Streptokokkenbefund; im Gegensatz dazu standen „Fälle mit fast reinem Diphtherie-Bacillenbefund, wo in jeder Beziehung abweichendes Verhalten vorlag: Geringer Belag, kein Fortschreiten der Entzündung, fast völlig fieberloser Verlauf, Halsschmerzen fehlten so gut wie ganz; keine Allgemeinsymptome ... in einem Fall war das Kind subjektiv überhaupt nicht krank zu nennen, obgleich reichlich höchst virulente Di-Bacillen vorhanden waren und die Mutter kurz darauf an einer ausgeprägten, wenn auch nicht schweren Diphtherie erkrankte ..." Das Kind erkrankte 3 Wochen später „an einer mittelschweren Diphtherie ... In diesem Fall wurden mehr Streptokokken gefunden als das erstemal, immer aber noch überwiegend Di-Bacillen". Diese Beobachtungen weisen allerdings sehr stark in der Richtung einer entscheidenden Wichtigkeit der Streptokokken, sowohl für den Lokalaffekt, als auch für die Allgemeinsymptome, besonders das Fieber, ja (der letztere Fall) für das *erste Angehen der Infektion*, also für jene „Pioniertätigkeit" der Streptokokken, die *Baumgarten* (l. c.) ausdrücklich abweist.

---

[1]) Lehrbuch der Kinderkrankheiten.

[2]) Z. B. *Chaillou* et *Martin*, Etude clinique et bactér. sur la diphthérie. Ann. de l'inst. Pasteur **8**. 1894.

[3]) Die Bedeutung der Mischinfektion bei Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **18**. 1894.

[4]) Lehrbuch der Kinderkrankheiten.

Martin[1]) unterscheidet vom bakteriologischen Standpunkt aus 3 Gruppen:

1. Mischung mit Staphylokokken (ausgenommen Staphyl. albus, der in dieser Hinsicht den Streptokokk näher steht);

2. Mischung mit Streptokokken;

3. Reine Diphtherie (d. h. solche, die auf Löffler-Nährboden den Di-Bacillus ganz oder nahezu in Reinkultur ergab, vgl. oben S. 401).

Die 1. Gruppe umfaßt die leichtesten Fälle, und zwar war der Verlauf um so günstiger, je mehr die Staphylokokken im Verhältnis zu den Di-Bacillen überwogen (sowohl in den Membranen wie in der Kultur); von 7 Fällen dieser Gruppe starb bloß 1.

Die 2. Gruppe umfaßt die schwersten Fälle: von 10 Patienten starben 8. Das Fieber bewegte sich um 40° herum.

Die 3. Gruppe steht mit 28 Todesfällen unter 52 Patienten in der Mitte.

Teilt man die Fälle von Croup (die sich mit obigen vielfach decken) auf analoge Weise ein, so ergibt sich:

1. Gruppe: 1 Todesfall unter 9 Patienten;
2. ,, 4 Patienten, sämtlich gestorben;
3. ,, 28 Todesfälle unter 52 Patienten;

also wesentlich das gleiche Resultat. Das Fieber bei der reinen Diphtherie war, *wenn* die Patienten starben, auch ziemlich hoch (39—40°). Staphyl. albus bewirkte, wie schon erwähnt, eine ähnliche Verschlechterung des Zustandes wie Streptokokken, wenn auch nicht so stark. Wichtig ist, daß *gerade in den schlimmsten Fällen von Mischinfektion die gezüchteten Bi-Bacillen oft gar nicht besonders virulent waren.* (Virulenzprüfung der beteiligten Streptokokken wurde offenbar nicht vorgenommen.)

Also: Beteiligung von Streptokokken (und Staphyl. albus) verschlechtert Zustand und Prognose; Beteiligung von Staphylokokken verbessert sie.

Martin und *Chaillou* (l. c.) erhielten von insgesamt 270 Fällen wesentlich dasselbe Resultat (die Einteilung der harmloseren Kokken weicht etwas ab). Sie haben folgende Mortalitätsziffern:

Reine Diphtherie	unter 179	Fällen	49,0%
Mischung mit Streptokokken	„ 48	„	85,4%
„ „ kleinen Kokken	„ 32	„	18,7%
„ „ Staphylokokken	„ 10	„	50,0%

Wenden wir uns wieder zur deutschen Literatur, so ist vor allem

[1]) Examen clinique et bactér. de deux cents enfants etc. Ann. de l'inst. Pasteur **6**. 1892.



v. Behring[1]) zu nennen. Er unterscheidet zunächst die Fälle von eigentlicher Sepsis, „von welcher der Begriff der stinkenden Zersetzung unzertrennlich ist" und erklärt auf das bestimmteste, daß Fäulnis und Gangrän des Lokalprozesse *nicht* durch die Di-Bacillen und ihre Stoffwehselprodukte, sondern durch andere Krankheitserreger bewirkt würden; ferner die pyämischen Fälle. „Es ist jetzt durch unzählige Untersuchungen . . . immer wieder bestätigt, daß der pyämische Charakter der Diphtherie nicht durch die Di-Bacillen zustande kommt, sondern fast ausnahmslos durch Streptokokken. Die pathogenen Streptokokken sind es in der großen Mehrzahl der Fälle, welche bei der Diphtherie dasjenige Krankheitsbild hervorrufen, welches bei hohem remittierenden und intermittierenden Fieber auch ohne Gangrän und stinkende Mundfäule das Ansehen einer *Blutvergiftung* darbietet." Die Auffassung entspricht soweit der der Franzosen, unterscheidet sich nur etwas durch die Schärfe, mit der auf das Septischwerden anfänglich reiner Diphtherien pointiert und dies als die Regel hingestellt wird. Er stellt, auf Grund vieler praktischer Erfahrungen, diesen Vorgang in Parallele mit der Wund- und Puerperalinfektion, erklärt ihn also für eine, meistens vermeidbare *Komplikation*, während er den von Anfang an in der Mundhöhle wohnenden Keimen hierfür keine Bedeutung beimißt: „Die in einem Organismus schon lange vegetierenden Infektionserreger bedingen außerordentlich selten eine Neuinfektion. Die Hauptgefahr droht immer durch die von außen stammenden, unter ganz besonderen Bedingungen hochvirulent gezüchteten Infektionserreger." Zu dieser letzten Ansicht werden wir noch Stellung nehmen; *v. Behring* wurde zu ihr wohl besonders durch das praktisch-prophylaktische Interesse gedrängt; ein Beleg für seine Auffassung findet sich jedenfalls bei *Roux*, *Martin* und *Chaillou*[2]): Viele Fälle, die als reine eingebracht und unter Serumtherapie schon im besten Abheilen waren, verschlechterten sich plötzlich, und *dann* fand man auch Streptokokken; offenbar waren sie von den „unreinen" Saalgenossen angesteckt.

Eine vermittelnde Stellung nimmt *Deussing* (l. c.) ein, indem er eine scharfe Scheidung der *Misch*-Infektion von der *Sekundär*-Infektion versucht. Die bösartig verlaufenden septischen Fälle gehören seiner Ansicht nach durchweg dem letzteren Typus an. Bei der ersteren hingegen — es fanden sich Strepto-, Staphylo-, Pneumokokken, auch Streptoc. viridans, sämtliche während der ersten Krankheitstage im Blut nachgewiesen — war nur der Beginn stürmisch, oft beängstigend, der weitere Verlauf aber, besonders im Vergleich zum Anfang, auffallend milde. Er versucht die Erklärung, daß eben nur ein Teil des Lokal-

[1]) Über sog. „septische Fälle" von Diphtherie. In den „Gesammelten Abhandlungen", S. 345.

[2]) Trois cents cas de diphtherie etc. Ann. de l'inst. Pasteur 8. 1894.

affekts auf Di-Bacillen beruhe, und nur dieser Teil für den weiteren Verlauf in Betracht komme; der andere Teil, welcher auf Rechnung der Mischbakterien komme, die aus dem Bilde der reinen Di heraustretenden Züge des Krankheitsbildes, wie Schüttelfrost (also hohes Fieber), Milzschwellung und vor allem die heftigen, an Streptokokkenangina erinnernden Anfangssymptome bewirke. Leider fehlt, was diese Auffassung sehr stützen könnte, nämlich Virulenzprüfung der verschiedenen Diphtheriestämme und histologisch-bakteriologische Untersuchung der Lokalaffekte.

Wie steht es also mit der Erfüllung der Koinzidenzforderung? Überblicken wir die Zeugnisse der Literatur, von denen hier nur prägnante und einwandfreie wiedergegeben sind, so gewinnt man zunächst den bestimmten Eindruck, daß in einem großen Teil klinischer Diphtheriefälle *Diphtherie-Bacillen und Streptokokken wesentlich am Krankheitsbilde beteiligt sind.* Beide erscheinen schon im ersten Beginn der Erkrankung; beide dringen recht häufig weit gegen das gesunde Gewebe vor, ja bis in die Organe des sonst sterilen Körperinnern. Es ist aber wahrscheinlich, daß nicht *alle* Streptokokken zu dieser hochpathogenen Rolle befähigt sind, auch nicht alle, die im Lokalaffekt sich finden; andererseits scheint die Befähigung noch anderen Keimen (Staphyl. albus) in gewissem Umfang zuzukommen. Der Mechanismus des Zusammenwirkens scheint keine echte Symbiose zu sein, aber auch kein bloßes Nebeneinander, sondern ein Bündnis zur Bekämpfung des Organismus und zur Lahmlegung seiner Abwehrkräfte, ein Bündnis, dessen Erfolg über die bloße Summation der beiden Komponenten beträchtlich hinausgeht. Von den einzelnen Symptomgruppen ist die Spätlähmung mit Bestimmtheit dem Diphtheriegift allein zuzuweisen. Die Allgemeinsymptome, besonders das Fieber, dem Zusammenwirken beider bakterieller Komponenten, wobei, je mehr der Einfluß des Streptokokkus überwiegt, das Fieber desto mehr hohen, intermittierenden, d. h also septischen Charakter annimmt. Der Lokalaffekt *kann* zwar von Di-Bacillen allein hervorgerufen sein, in der Tat findet aber häufig das erwähnte Zusammenwirken statt; der Anteil beider Komponenten ist verschieden, wir finden alle Übergänge von der „reinen“ Diphtherie bis zur ebenfalls „reinen“ Streptokokkenangina. Die am Zustandekommen des Lokalaffekts beteiligten Streptokokken (und Staphylokokken) müssen nicht unbedingt an den Allgemeinsymptomen und damit am weiteren Verlauf und dem Ausgang der Krankheit beteiligt sein: es hängt dies wahrscheinlich von der Art und Virulenz der erwähnten Keime ab, in genau gleicher Art wie der Verlauf einer Steptokokkenangina, welche ja auch von einer harmlosen lokalen Affektion alle Übergänge zeigt bis zur tötlichen Sepsis. Die echten *Sekundär*-Infektionen im Sinne *v. Behrings* und der französischen

Autoren können wir als vermeidbare Komplikationen aus dem klinischen Bilde der Diphtherie herausnehmen; sie sind aber insofern von Interesse, als ihr Ablauf schließlich der gleiche ist wie der eines Teils der echten Mischinfektionen.

Wir werden auf dieses Kapitel später noch zurückzukommen haben; fürs erste konstatieren wir, daß mit den durchgeführten Untersuchungen die Anwendung der *Koch*schen Postulate erschöpft ist, ohne unser Bedürfnis einer durchgreifenden Klärung befriedigt zu haben; Grund genug, uns nach weiteren Kriterien umzusehen. Nun gibt es allerdings noch ein Gebiet, das in den *Koch*schen Postulaten gänzlich unberücksichtigt ist, weil es zur Zeit ihrer Aufstellung noch nicht entdeckt war — das große Gebiet der *Immunitätsverhältnisse*. Ja, bis vor wenigen Jahren konnte gerade die Immunitätswissenschaft berufen erscheinen, in strittigen Fällen auf einfachstem Wege die Entscheidung herbeizuführen, indem sie fragliche Erreger durch den Nachweis ihrer spezifischen Antikörper legitimierte; gelang es doch, die Spezifität immer spezifischer zu gestalten, ja, sie fast bis auf das Individuum herabzuführen, mindestens bis auf individuelle Rassen (man denke z. B. an die selbst forensischen Ansprüchen genügende serologische Feststellung der „Ursache" von Fleichvergiftungen). Seither haben sich freilich einige Einschränkungen ergeben, die hier nur kurz erwähnt seien: unklare und mehrdeutige Phänomene, wie die *Paragglutination*, ferner *unspezifische Reaktivierung spezifischer Antikörper*[1]), besonders aber die Erfahrung, daß auch *gänzlich harmlose und mit der Krankheit offenbar in gar keinem Zusammenhang stehenden Saprophyten ihre zugehörigen Antikörper erzeugen können*, wenn die Krankheit nur ihrer Vermehrung irgendwelche besondere Bedingungen bietet, über deren Natur noch fast völliges Dunkel liegt. Aber diese Einschränkungen, welche wieder einmal mahnen, daß man bei der Konstatierung ätiologischer Zusammenhänge sich's nicht zu leicht machen dürfe — an warnenden Exempeln ist besonders die Geschichte der Fleckfieberforschung nicht arm[2]) — betreffen doch eigentlich nur gewisse äußere Kennzeichen, man möchte fast sagen: die physikalisch-chemische Außenseite der Immunität, *nicht* diese selber; also mehr das Laboratoriumsexperiment als die Klinik. Wir wollen uns daher auch für die Frage der Diphtherie bei den Untersuchungen über Antitoxingehalt von Kranken und Gesunden nicht aufhalten, sondern uns gleich dem Gebiet zuwenden, auf welchem wir wichtige Argumente zur Ätiologie

[1]) Vgl. *Paneth*, Agglutinationsstudien bei Fleckfieber. Arch. f. Hyg. **86**. 1917.

[2]) Vgl. z. B. die weitgehenden Schlußfolgerungen, die *Weil* und *Felix* aus ihren serologischen Befunden gezogen haben: oder des ersteren Einfall, das Fleckfieber auf den Typhusbacillus zurückzuführen, weil in vielen Fällen (nämlich den typhusgeimpften) der Widaltiter anstieg.



mit Recht erwarten dürfen: der prophylaktischen und therapeutischen Wirkung des *Diphtherie-Antitoxins*.

Was die *Prophylaxe* anlangt, so ist allgemein anerkannt, daß die Injektion des Behringschen Serums während mehrerer Wochen mit ziemlicher Sicherheit vor Diphtherie-Erkrankung schützt; daß also eine Diphtherie nicht zustande kommt, wenn dem Löffler-Bacillus seine Hauptangriffswaffe abgestumpft wird.

Nicht ganz so einfach liegen die Dinge in der Sero-*Therapie*. Daß diese im großen und ganzen sich höchst wirksam erwiesen und viele Tausende von Menschenleben gerettet hat, wird heute fast allgemein zugegeben. Es sei aber, gerade im Hinblick auf neuerdings geäußerte Zweifel, hier in Tabellenform eine der ersten statistischen Zusammensetzungen wiedergegeben, die darum besonders wertvoll sind, weil sie den zwei am häufigsten erhobenen Einwänden wirksam begegnet.

Die Einwände lauten: 1. Die Serotherapie wirke durchgreifend doch nur in leichteren Fällen, die auch ohne sie genesen wären („die leichten Fälle kommen durch, die schweren sterben"); 2. es sei, wie schon öfters zuvor, gerade auch im Zeitpunkt der Einführung des Behringschen Serums, eine Charakteränderung des Genius epidemicus erfolgt, und zwar im Sinne einer Milderung, und dieser, nicht dem Serum sei die geringere Mortalität der folgenden Jahre zuzuschreiben. Die hier folgende Statistik[1]) gibt nun nicht nur den Vergleich der gesamten Fälle vor und nach Einführung des Heilserums Anfang 1894, sondern 1. gesondert die tracheotomierten, also besonders schweren Fälle, 2. zum Vergleich die entsprechenden Ziffern eines anderen Spitals (Hôpital Trousseau), wo in der ersten Hälfte des Jahres 1894 noch *ohne* Serum behandelt wurde. (Die Statistik des letzteren Hospitals aus den Jahren 1890—93 fehlt allerdings, doch darf man annehmen, daß sie sich von der des Hôpital des enfants malades nicht wesentlich unterschieden hat. Ein gewisser, nicht sehr hoher Prozentsatz von Fehldiagnosen — „fausses diphtheries" — dürfte ebenfalls in allen Ziffern gleichmäßig enthalten sein.) Es ergeben sich folgende Mortalitätsziffern:

	Hôpital des enfants malades		Hôpital Trousseau
	1890—93	1. Hälfte 1894	1. Hälfte 1894
Sämtliche Fälle	51,71%	24,5%	60%
Anginen	33,94%	12,0%	32%
Tracheotom. Fälle	73,19%	49,0%	86%

Aus dieser Tabelle ergibt sich ganz klar, daß 1. auch die schwersten (tracheotomierten) Fälle eine wesentliche Verbesserung ihrer Prognose erfahren haben, wenn auch keine so starke wie die Diphtherieanginen;

[1]) *Roux*, *Martin* und *Chaillou*, Trois cents cas de diphtherie etc., l. c.



2. daß von einer plötzlichen Milderung des Genius epidemicus um die Wende 1893/94 gewiß nicht die Rede sein kann. Jedoch bleibt die Frage offen, warum die spezifische Therapie die Mortalität doch nur durchschnittlich auf die Hälfte und nicht auf Null herabdrücken konnte.

Bevor wir eine Beantwortung versuchen, müssen wir uns mit einem prinzipiell anderen Einwand befassen, der in neuerer Zeit von *Bingel*[1]) erhoben und mit beachtenswertem klinischen Material gestützt wurde. Er behandelte von mehreren hundert Fällen die Hälfte mit Heilserum, die Hälfte mit normalem Pferdeserum, und zwar nach der Reihenfolge der Einlieferung, also ohne jede subjektive Auswahl. Der Einwand verschiedener Schwere der beiden Gruppen, oder eines veränderten Genius epidemicus kann hier somit nicht erhoben werden. *Bingel* kommt nun zu dem Schluß, daß ein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht existiere; somit sei alles was dem *Behring*schen Mittel an therapeutischer Wirkung innewohne, auf die *Heilkräfte des normalen Pferdeserums* zurückzuführen. — Im theoretischen Interesse ist zu beklagen, daß *Bingel*s erstaunlicher Mut nicht so weit gereicht hat, eine dritte Patientengruppe gänzlich unbehandelt zu lassen: nur dann hätte sich über die Heilwirkung unspezifischen Normalserums bei Diphtherie ein zuverlässiges Urteil gewinnen lassen. An sich ist eine solche Wirkung, nach Analogie mit anderen Infektionskrankheiten, ja durchaus plausibel; sie stünde in Übereinstimmung mit der Tendenz maßgebender französischer Kliniker, die *absolute* Menge des Heilserums nicht (durch Hochtreiben des Antitoxintiters) unter ein gewisses Maß sinken zu lassen. Die Frage ist nur, ob diese unspezifische Wirkung die *einzige* ist. Dagegen spricht vor allem schon die so prompte *prophylaktische* Wirkung des Behring-Serums, dergleichen weder von *Bingel* noch sonst jemandem an normalem Serum je konstatiert worden ist. Und was die therapeutische Wirkung des letzteren anlangt, so sind *Bingel*s Resultate zwar von einigen Autoren bestätigt[2]), von den meisten aber, z. T. mit beträchtlichem klinischen Material[3]) bestritten worden, so daß man wohl dabei bleiben muß, daß die Unwirksamkeit der spezifischen Komponente des Behring-Serums höchstens unter ganz bestimmten lokalen Verhältnissen vorkommt (wobei wir die Einwendung mancher Gegner, *Bingel*s „Normalserum" stamme in Wirklichkeit von ausrangierten Diphtheriepferden, als irrelevant ansehen wollen). Immerhin können solche Darlegungen wie die *Bingels*, die offenbar auf reicher und sorgfältiger Beobachtung beruhen, nicht

[1]) Behandlung der Diphtherie mittels gewöhnlichen Pferdeserums. Braunschweig 1918.

[2]) Z. B. *Klotz*, Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 987; *Dorn*, Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 988.

[3]) Vgl. z. B. *Feer*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 13.

ohne weiteres beiseite geschoben werden, und wir haben die Aufgabe, wenigstens nach der Möglichkeit einer Erklärung zu suchen.

Der tötliche oder günstige Ausgang hängt wohl fast immer von jener Symptomengruppe ab, die wir als „Allgemeinerscheinungen“ zusammengefaßt haben, und auf diese beziehen sich also die bisherigen Bemerkungen über die Heilserumwirkung. Wie steht es nun mit derselben hinsichtlich der Lokalaffekte? Hier ist schon die frühere Literatur kontrovers. *Borchgrevink*[1]) z. B. findet, daß von behandelten Fällen die leichten durchschnittlich 3,5, die schwereren 2,8 Tage früher ihre Membran abstoßen als unbehandelte; dagegen *Meinshausen*[2]) kann keinen Unterschied feststellen. *Bingel* kommt zu dem Ergebnis, daß jedenfalls zugunsten des spezifischen Serums kein Unterschied zu konstatieren sei.

Feer wiederum (l. c.) erhielt mit Normalserum wesentlich schlechtere Resultate; die Abstoßung dauerte bei 57 noch dazu leichten Fällen durchschnittlich 5,7 Tage, gegen bloß 3,3 Tagen bei den spezifisch behandelten, die z. T. wesentlich schwerer waren.

Nun ist es allerdings fraglich, ob der Zeitpunkt der Abstoßung wirklich ein geeignetes Kriterium für die Spezifität der Serumwirkung, und damit — was uns hauptsächlich interessiert — für die diphtherische Natur des Belages darstellt. Die Abstoßung der Membran ist doch nur das Schlußglied eines komplexen Vorgangs. Aus vielen Versuchen (z. B. *Römer* und *Viereck* l. c.) wissen wir, daß Di-Antitoxin nur neutralisiert, wenn es *vor* oder *kurz nach* dem Gift einverleibt wird; die notwendige Menge steigt rasch an und wird nach 24 Stunden gleich unendlich. Für die menschliche Erkrankung ergibt sich die Folgerung, daß durch das Heilserum nur *dasjenige* Toxin unschädlich gemacht werden kann, das *nach* oder kurz vor der Einspritzung gebildet worden ist, *nicht* aber das bereits im Gewebe verankertee, geschweige denn die dadurch gesetzten Schädigungen. Mit einem Wort: Auch die, praktisch genommen, therapeutische Wirkung des Heilserums ist, theoretisch betrachtet, eine wesentliche *prophylaktische*.

Es ist sehr wohl möglich, daß, sobald die Membran völlig ausgebildet, der ganze weitere Verlauf bis zur Abstoßung bereits vorgezeichnet und durch Antitoxin nicht mehr zu beeinflussen ist, oder doch nur insofern, als dieses verhindert, daß neue Schübe von Toxin die natürlichen Heilkräfte des Organismus lahmlegen. Eindeutiger und beweisender wäre es jedenfalls, nicht auf die Abstoßung bereits gebildeter Membranen, sondern vielmehr darauf zu achten, ob nach der Seruminjektion noch ein *Fortschreiten* des Lokalprozesses stattfindet. Syste-

[1]) Beschleunigt die Serumbehandlung die Abstoßung des Diphtheriebelages? Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. **4**, 385. 1916.

[2]) Die Abstoßung der Diphtheriemembranen. Ebenda **3**, 197. 1914.



matische Beobachtungen sind in dieser Richtung meines Wissens nicht angestellt worden, über einzelne Fälle von Fortschreiten nach Serum berichtet *Bingel* l. c. Dagegen sagt *Feer* in seiner Nachprüfung: „Auffällig war das *häufige Neuauftreten von Belägen* nach gewöhnlichem Serum", und zwar fand sich solches nach 3, 4, 5 Tage nach der Einspritzung — bei spezifischer Behandlung hingegen fast gar nicht. Also auch für den Lokalaffekt ist die Unwirksamkeit der spezifischen Serumkomponenten keineswegs erwiesen, und scheinen an verschiedenen Orten bemerkenswerte Unterschiede vorzukommen.

Fragen wir nach dem Grunde der unbestreitbaren Unvollkommenheit der Serumwirkung, so haben wir zunächst die erwähnten experimentellen Untersuchungen heranzuziehen, welche alle die *wesentlich prophylaktische* Natur der Serumwirkung beweisen. In der Tat können wir kaum bezweifeln, daß das eingespritzte Heilserum dem Körper nur insofern hilft, als es *neugebildetes Toxin abfängt und unschädlich macht*, daß es aber gegen die im Moment der Injektion bereits vorhandenen Toxinmengen fast oder ganz machtlos ist. Wir verstehen dann ohne weiteres, warum die Chance des günstigen Erfolges bei Einspritzung *vor* Ausbruch der Krankheit fast 100% beträgt, auch im ersten Beginn noch recht hoch ist, um dann mit jedem weiteren Krankheitstag merklich abzusinken. Auch daß Fälle mit ausgeprägten Lokalerscheinungen in der Statistik besser abschneiden, wird verständlich, wenn man bedenkt, daß derartige Fälle eben meistens *früher erkannt werden* als solche mit vorwiegenden Allgemeinsymptomen, die erst in einem späteren Stadium der Gesamterkrankung zur Aufnahme und spezifischen Behandlung kommen[1]). Ebensowenig braucht man sich zu verwundern, daß die Serumbehandlung auf die Spätlähmungen anscheinend ohne Einfluß bleibt[2]), da die zunächst symptomlos bleibende Verankerung des Giftes im Nervengewebe gewiß schon während des akuten Stadiums, wahrscheinlich — nach Analogien zu schließen — sogar schon im ersten Beginn der Krankheit erfolgt.

All diese klinischen Daten sind mit der theoretischen Forschung im besten Einklang und enthalten keine Aufforderung, nach einer anderen spezifischen Ursache für die Diphtherie zu suchen, außer der Lebenstätigkeit des Löffler-Bacillus. Wie sollen wir uns aber die *Unterschiede* in den einzelnen Beobachtungsreihen erklären? Unterschiede, die so beträchtlich sind, daß sie unmöglich nur der Individualität der Autoren und sonstigen Zufälligkeiten zugeschoben werden können.

Im Verfolg des Gedankenganges, den wir in gegenwärtiger Arbeit

[1]) Vgl. *Joannovics*, Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 220.

[2]) Statistisch ist dies schwer zu erfassen, weil man nie wissen kann, wieviele von den Fällen, die nach Serum Lähmungen bekommen, ohne Serum gestorben wären.



eingehalten haben, drängt sich eine Vermutung geradezu auf. Wir haben so viel von Diphtheriefällen gehört, deren Hauptsymptome oder besondere Schwere zu einem mehr oder minder großen Teil *andern* Bakterien zur Last zu legen war: *sollte es nicht eben dieser unspezifische Anteil sein, gegen den das spezifische Serum machtlos ist?* Wir wissen, wie verschieden groß die Beteiligung der Mischkeime in verschiedenen Fällen ist, und dürfen mit guten Gründen annehmen, daß auch verschiedene Epidemien, in welchen ja die Mischkeime denselben Übertragungsbedingungen unterliegen wie die Di-Bacillen, in dieser Hinsicht ein charakteristisches Gepräge haben. Suchen wir freilich nach Stützen unserer Vermutung, so werden wir mit Erstaunen gewahr, daß in den neueren Arbeiten über Serumtherapie der Gesichtspunkt der Mischinfektion so gut wie gar nicht berücksichtigt ist. Weder *Bingel* noch seine Nachprüfer sind auf den naheliegenden Gedanken gekommen, ihr Material auch nach diesem zu gruppieren und zu untersuchen, ob nicht vielleicht ein relatives Versagen der spezifischen Therapie in den unspezifischen Komponenten der Erkrankung seine einfache und ausreichende Begründung findet. Auch die ältere deutsche Literatur gibt hierüber nichts systematisches — *v. Behring*s Auffassung, die aber nur vermeidbare Sekundärinfektionen kennt, haben wir erwähnt —; so stark war die einseitige Faszination durch den Löffler-Bacillus! Wir sind daher wieder genötigt, auf die ältere französische Literatur zurückzugreifen, wo wir ein gewichtiges Zeugnis finden[1]), das nachfolgend in Tabellenform wiedergegeben sei. Es sind die Mortalitätsprozente von serumbehandelten Kindern, einerseits Diphtherie-Anginen, andererseits operierten Croupfällen; von jeder Ziffer wird noch ein korrigierter Wert gegeben, erhalten durch Abzug derjenigen Fälle, die innerhalb 24 Stunden nach Einspritzung starben, bei denen also ein therapeutischer Erfolg nicht mehr zu erwarten war.

	Anginen		Operierte Croups	
	Ohne Abzug	Mit Abzug	Ohne Abzug	Mit Abzug
Reine Diphtherie . . .	7,5%	1,7%	30,9%	24,4%
Association mit kleinen Kokken	0	0	11,0%	11,0%
Assoziation mit Staphylokokken	0	0	63,0%	50,0%
Assoziation mit Streptokokken	34,2%	25,8%	63,0%	57,7%

Den Unterschied in der Mortalität der Staphylokokkenassoziationen, je nachdem es sich um Anginen oder Croups handelt, erklären die Autoren

[1]) *Roux, Martin* und *Chaillou*, Trois cents cas de diphthérie traités par le sérum antidiphthérique. Ann. de l'inst. Pasteur **8**, **640**. **1894**.



durch die bei letzteren drohende Gefahr der Bronchopneumonie, zu welcher diese Assoziation (inwieweit Staph. albus beteiligt war, wird nicht gesagt) besonders befähigt sei. Vergleicht man im übrigen diese Tabelle mit den auf S. 408 gegebenen Ziffern (die Vereinigung in einer Tabelle verbietet sich wegen Abweichungen in der Gruppierung), so ergeben sich sprechende Resultate: Die auch ohne Behandlung leicht verlaufenden Assoziationen mit harmlosen Kokken werden, soweit es sich um Anginen handelt, mit Serum ausnahmslos gerettet — da eben die gefährliche Komponente neutralisiert ist; die Streptokokkenassoziationen, die ohne Behandlung überwiegend starben, zeigen eine erhebliche Milderung ihrer Gefährlichkeit, aber bei weitem keine so durchgreifende wie die reinen Diphtherien, von denen unter den operierten Croups $^3/_4$ und unter den Anginen *fast alle* (bis auf 1,7%) *gerettet* werden! Die letztere Zahl (sie bezieht sich auf über 100 Kinder) zeigt wohl zur Evidenz, daß die *spezifische Therapie der Diphtherie dem Ideal nahe kommt — soweit sie es eben mit der spezifischen Ätiologie zu tun hat.* Eine gewisse Besserung der Streptokokkenassoziationen durch das Serum entspricht durchaus unseren Erwartungen, da ja nicht nur die diphtherische Komponente paralysiert, sondern dadurch indirekt auch die Virulenzsteigerung der Streptokokken aufgehalten wird, die durch die Mitwirkung des Diphtherie-Bacillus erfolgt (s. o. *v. Dungern* l. c.). Immerhin bleibt ein beträchtlicher Rest, der sich für die Serumtherapie unangreifbar zeigt und für den wir wohl nichts anderes als die Streptokokken verantwortlich machen können. Eine Untersuchungsreihe, die ich selber durchzuführen Gelegenheit hatte, ergab wenigstens nach der einen Seite hin[1]) eine volle Bestätigung der obigen Resultate[2]).

Einige typische Fälle seien kurz aufgeführt. Sämtliche Fälle sind bakteriologisch positiv; wo nichts anderes bemerkt, handelt es sich um Kinder.

1. E. G. Beide Tonsillen und Uvula stark gerötet und geschwollen; beiderseits ausgedehnte graue, unscharf begrenzte Beläge. Fieber fast stets unter 37,0; nur einmal 37,4. Auf Injektion von 6000 I. E. (am 12. Tage!) Fieberabfall von 37,4 auf 36,1, fortan fieberfrei.

Bakt. Befund. Im Originalausstrich: Mäßig viele Di-Stäbchen; zahlreiche banale Kokken; keine Streptokokken. Löffler-Kultur: fast reine Di; banale Kokken; keine Streptokokken. Agar-Kultur: mäßig viel Di; zahlreiche banale Kokken; keine Streptokokken.

2. E. L. Mäßige Rötung und Schwellung; beide Tonsillen und hintere Rachenwand mit grauweißen Belägen bedeckt. Fieber anfäng-

[1]) Die Versuchszeit war „leider" durch völliges Fehlen von schweren tödlichen. Diphtherien ausgezeichnet.

[2]) Die besprochenen Fälle stammen größtenteils aus der Abteilung des Prof. *Friedemann* des Instituts „Robert Koch" resp. des Virchow-Krankenhauses.



lich 39,0. Auf 8000 I. E. binnen 3 Tagen Entfieberung und Abstoßung der Beläge.

Bakt. Befund: Originalausstrich: Wenige Stäbchen und Kokken; keine Streptokokken. Löffler-Kultur: Reine typische Diphtherie; keine Streptokokken. Agarplatte: Di und grobe Kokken; keine Streptokokken.

3. E. S. Tracheotomiert. 3 mal 10 000 I. E. intramuskulär. Ausgang in Heilung.

Bakt. Befund. Originalausstrich: Wenige Stäbchen; keine Streptokokken. Löffler-Platte: Di, z. T. im Stadium des Zerfalls; banale Kokken, keine Streptokokken.

4. K. O. Tonsillen maximal gerötet und geschwollen; ausgedehnte grauweiße Beläge. Temperatur anfangs 37,5; auf 5000 I. E. entfiebert und geheilt.

Bakt. Befund: Originalausstrich: Wenige Stäbchen; zahlreiche kleine Kokken; keine Streptokokken. Löffler-Kultur: Reine typische Di. Agarkultur: Neben typischer Di kleine Kokken, keine Streptokokken.

5. W. I. Rötung und Beläge mäßig. Fieber: Mehrere Tage über 39,0; auch nach Injektion von 6000 I. E. noch über 38,0; auf weitere Injektion allmähliche Entfieberung und Heilung.

Bakt. Befund. Originalausstrich: Mäßig zahlreiche Stäbchen; zahlreiche Kokken, z. T. in kurzen Ketten angeordnet (?). Löffler-Platte: Dichte Reinkultur von Di. Agarplatte: Neben Di und kleinen Kokken mäßig zahlreiche kurzkettige Streptokokken.

6. W. E. Starke Rötung, Schwellung, Beläge mäßig. Temperatur anfangs 38,1; nach 6000 I. E. entfiebert.

Bakt. Befund: Originalausstrich: Keine Di, wenige Kokken, keine Streptokokken. Löffler-Platte: Typische Di, keine Streptokokken. Agarplatte: Wenige Di und Kokken, keine Streptokokken.

7. L. A. Beide Tonsillen stark gerötet und geschwollen; starke Beläge. Temperatur stets unter 37,0. Nach 8000 J. E. Abstoßung der Beläge und Heilung.

Bakt. Befund: Originalausstrich: Reine Di, keinerlei Kokken. Löffler-Platte: Reinkulturen von Di, keine Streptokokken; Agarplatte: Spärlich Di und banale Kokken, keine Streptokokken.

8. Schu., Eisenbahner. Schwellung und Rötung gering, nur auf rechter Tonsille Belag. Temperatur anfangs 38,6, nach 6000 I. E. Entfieberung.

Bakt. Befund. Originalausstrich: a) Rachen: Einige typische Di-Stäbchen; keine Streptokokken. Löffler-Platte: Reine typische Di keine Streptokokken. Agarplatte: Di und Kokken; keine Streptokokken. b) Nase: wie Rachen, nur Di-Stäbchen überall kürzer und



plumper, auf Agarplatte fast nicht mehr als Di kenntlich, Neisser negativ.

9. Bu. Stärkste Rötung; starke Beläge. Temperatur niemals über 37,1. Nach I. E. Abstoßung der Beläge.

Bakt. Befund. Originalausstrich: Keinerlei Bakterien. Löffler-Platte: Reine typische Diphtherie; keine Streptokokken. Agarplatte: Reine typische Di; keine Streptokokken. Bleibt mehrere Wochen Bacillenträger. Zwei Nachuntersuchungen ergaben dasselbe kulturelle Bild, nur ist die Form der Bakterien allmählich plumper, die Neisserfärbung spärlicher geworden.

10. Bo. Stärkste Rötung, ausgedehnter beiderseitiger Belag. Temperatur anfangs einmal 37,3, sonst stets unter 37,0. Nach 6000 I. E. rasche Genesung.

Bakt. Befund. Originalausstrich: Wenige Di; keine Streptokokken. Löffler-Platte: Reine typische Di, keine Streptokokken. Di und banale Kokken; keine Streptokokken.

Alle zitierten Fälle, denen ich noch eine Anzahl gleichartiger anreihen könnte, stimmen also bakteriologisch, mit einer einzigen Ausnahme, darin überein, daß trotz sorgfältiger, eigens darauf gerichteter Untersuchung weder im Originalausstrich, noch auf der Agar- geschweige denn Löffler-Kultur Streptokokken nachzuweisen waren. Klinisch sind sie dadurch charakterisiert, daß 1. das Fieber meist gering, häufig gar nicht vorhanden ist; 2. unabhängig von der Stärke der Lokalaffektion nach Injektion des Heilserum stets prompter Temperaturabfall, meist rasche Abstoßung der Membranen und in allen Fällen Heilung erfolgt, auch dort, wo die Injektion erst spät appliziert wurde, oder wo wegen starker Mitbeteiligung der Trachea bereits tracheatomiert worden war.

In dem einen Fall (W. I.), wo Streptokokken gefunden wurden — allerdings nicht sehr lebenskräftiger Art, sind sie doch auf der Löffler-Platte von den Di völlig unterdrückt worden, und würden also nach der Ansicht von *Roux*, *Martin* und *Chaillou* (vgl. S. 401) nicht als virulente zu zählen sein — zeigt das Fieber entschieden hartnäckigeren Charakter, insbesondere dauert es nach der ersten Serumgabe noch einige Tage an.

Also auch unsere kleinere Versuchsreihe bestätigt die Auffassung, *daß „reinen“, d.i. streptokokkenfreien Diphtherieen der septische Charakter fehlt* und daß *ihnen gegenüber das Di-Antitoxin ein vollwertiges Heilmittel ist.*

Es ist außerordentlich zu bedauern, daß ähnliche Untersuchungen nicht in viel größerer Menge durchgeführt sind; freilich würde dazu ein viel engeres Zusammenarbeiten von Untersuchungsämtern und Kinderkliniken, als es zurzeit üblich ist, gehören, insbesondere dürfte die bakteriologische Diagnose sich nicht auf den praktisch ja genügenden

Befund *Di positiv* beschränken, sondern müßte stets eine detaillierte Beschreibung der sonst noch gefundenen Keime, in der Kultur sowie im Originalpräparat, nach Art, Menge und Lagerung hinzufügen. Wenn jeder Fall, wo das Behringsche Serum trotz rechzeitiger Anwendung versagt hat, eine solche Durcharbeitung gefunden hätte, womöglich unterstützt durch histologische Untersuchung von ganzen Membranen sowie Lokalaffekten Verstorbener, so wäre die Frage der spezifischen Heilbarkeit und damit der spezifischen Ätiologie der Diphtherie wesentlich gefördert worden, und — wir zweifeln kaum daran — in eben der Richtung, nach welcher die französischen Autoren weisen.

Aber die vorliegenden, hier besprochenen Untersuchungen genügen, um uns auch von der therapeutischen Seite her dem Schlusse zu nähern, *daß in sehr viele Fälle von Diphtherie eine unspezifische Komponente eingeht*, die auf experimentellem Wege — durch bakteriologische Untersuchung und durch Seruminjektion — herausgeschält werden kann, die aber klinisch in dem Gesamtbilde der Diphtherie unauflöslich verwoben ist. Diese unspezifische Komponente wird, wenigstens soweit sie die Prognose verschlechtert, zuallermeist durch virulente oder virulent werdende Streptokokken gestellt; klinisch-therapeutische Erfahrung und experimentelle Forschung stimmen hier überein, wie auch von den Autoren, die diese Frage am gründlichsten studiert haben, bezeugt wird[1]: „Ces associations à streptocoques sont les plus redoutables de tous. L'expérience nous a montré que les lapins inoculés dans la trachée avec un mélange de diphthérie et de streptocoques, mouraient, malgré le serum, à moins que celui-ci ne soit injecté a hautes doses et peu de temps après l'inoculation. On voit combien la clinique est d'accord avec l'expérimentation."

Bevor wir versuchen, die verschiedenen Stimmen und Bilder, die wir bisher haben Revue passieren lassen, zu einer Gesamtanschauung zu vereinigen, müssen wir noch zu zwei theoretischen Fragen Stellung nehmen.

Wie oben (S. 409) bereits erwähnt, vertritt *v. Behring* die Ansicht, daß sog. Autoinfektionen mit septischen Keimen so gut wie niemals vorkommen, sondern daß Fälle, die so aussehen, in Wirklichkeit doch auf von außen stammende, unter besonderen Verhältnissen hochvirulent gezüchtete Erreger zurückzuführen seien. — Die Allgemeingiltigkeit dieser Ansicht wird m. E. durch einige Analogien stark gefährdet. — Wo durch Erkältung eine Pneumonie entsteht, sind es doch sicherlich die bis dahin für den Organismus harmlosen Pneumokokken, die nun

[1]) *Roux, Martin* und *Chaillon*, l. c. — Genauere quantitative Angaben fehlen, so daß nicht zu erkennen ist, um wieviel die Resultate des Heilserums hier schlechter waren, als in den Versuchen von *Dietrich* (siehe oben S. 390).



mit einem Male pathogen werden. Noch beweisender scheint mir das Stadium suppurativum der Variola, wo sicherlich keine wesentliche Infektion von außen stattfindet, sondern saprophytische Hautbewohner plötzlich heftige Eiterungen bewirken, nachdem ihnen durch das Pockenvirus der Boden bereitet ist. Aus diesen und ähnlichen Beispielen geht doch hervor, daß eine *radikale Umstimmung des lebenden Substrats* sehr wohl imstande ist, den bisher inaktiven Bakterien die Agression zu ermöglichen, sie also *diesem* Substrat gegenüber virulenter zu machen, wobei zunächst unentschieden bleibt, inwieweit ihre absolute Virulenz dabei eine Zunahme erfährt. Als eine solche radikale Umstimmung ist aber bestimmt auch die diphtherische Verschorfung, vielleicht schon ihre Vorstadien, anzusehen, und man kann daher wohl die Möglichkeit nicht abweisen, daß vom Beginn der diphtherischen Veränderung ab den sonst saprophytischen Bewohnern der Mundhöhle ganz andere Bedingungen als vorher für pathogene Betätigung geboten sind.

Die zweite Frage betrifft jene besonders schwer und akut verlaufenden Formen von Diphtherie, die unter verschiedenen Namen („Diphtheria gravissima" — „septische Diphtherie") jedem Arzt bekannt sind.

Eine vollständige Klärung des Wesens jener Fälle erscheint zurzeit noch nicht möglich, und wiederum aus dem Grunde, weil systematische und alle Gesichtspunkte berücksichtigende Untersuchungen in genügendem Umfang nicht vorliegen. Jedoch müssen wir, soweit es zu unserem Thema gehört, zu der Frage Stellung nehmen, und möchten die Vermutung aussprechen, daß *das klinische Bild der Diphtheria gravissima zwei ätiologisch verschiedene Typen umfaßt*, nämlich einerseits die *hochtoxische reine Diphtherie*, andererseits die bösartigen *Streptokokkenassoziationen*; nur den letzteren käme im strengen Sinne die Bezeichnung „septische Diphtherie" zu. Daß beide Typen in ihrem klinischen Bilde so ähnlich sind, beruht wohl darauf, daß in beiden außer den charakteristischen Diphtheriesymptomen hochgradige Prostation und allgemeine Kreislaufschwäche dominiert. Aber die großen *therapeutischen* Unterschiede in gleich schweren Fällen — hier die oft beschriebene „zauberhafte" Wirkung des Heilserums, dort dessen völlige Wirkungslosigkeit — ließen sich durch die gemachte Annahme einer ätiologischen Verschiedenheit gut erklären. Selbstverständlich sind die genannten Typen der Diphtheria gravissima nur als Grenzfälle gedacht, zwischen denen sich alle Übergänge finden; alles was oben über die Kombination von Di-Bacillen und Streptokokken und über den Mechanismus ihrer gegenseitigen Förderung gesagt wurde, findet hier in verstärktem Maße Anwendung.

Die eigentümliche Schwierigkeit, unter derem Druck unsere ganze Untersuchung stand — daß wir nämlich die zu Gebote stehenden ätiolo-

gischen Kriterien zum Teil selbst erst zu kritisieren und zu formulieren hatten —, diese Schwierigkeit macht sich nunmehr auch geltend, da wir daran gehen, die Ergebnisse unserer Betrachtung zusammenzufassen. Versuchen wir zuerst die allgemeinen Grundsätze, wie sie sich uns als notwendige Richtpunkte der Forschung ergeben haben, zu formulieren. Hierbei ist manches berücksichtigt, was nicht für die Diphtherie, wohl aber für andere Infektionskrankheiten in Betracht kommt und im Text nicht weiter ausgeführt wurde; ich darf mich auf andernorts gemachte Erörterungen beziehen[1]).

1. Von den möglichen Definitionen einer Krankheit — der symptomatischen, klinischen, pathologisch-anatomischen und der ätiologischen — verdient, dem praktischen Endzweck medizinischer Forschung entsprechend, die *klinische* Definition den Vorzug; insbesondere ist die ätiologische Begrenzung als einseitige Überschätzung einer gerade modernen Forschungsrichtung abzulehnen; die klinische Betrachtung muß *umfassend* sein, indem sie nicht nur alle mit irgendwelchen Mitteln konstatierbaren Symptome der Einzelfälle — wozu auch die Ergebnisse der makro- und mikroskopischen Anatomie gehören —, sondern auch die hereditären, epidemiologischen und Immunitätsverhältnisse sowie die therapeutische Beeinflußbarkeit in ihrem Gesamtbild verwertet. Das Ziel, in welchem praktische und wissenschaftliche Tendenzen zusammentreffen, ist die Aufstellung *biologischer Einheiten*.

2. Als Erreger einer Infektionskrankheit bezeichnen wir einen Mikroorganismus dann, wenn dessen Lebenstätigkeit eine unerläßliche Bedingung der Erkrankung ist; wir bleiben uns dabei bewußt, nicht *die*, sondern nur einen umschriebenen, uns besonders interessierenden Teil der Ätiologie zu erfassen.

3. Die Erregerfrage kann nur dann mit Erfolg behandelt werden, wenn sowohl der Mikroorganismus als auch die Krankheit gut abgegrenzte *biologische Einheiten* darstellen.

4. Ein Mikroorganismus ist als Erreger einer Infektionskrankheit bewiesen, wenn es gelingt, mit einer Reinkultur desselben die Krankheit experimentell zu erzeugen. Die Reinheit der Kultur, insbesondere ihre Freiheit von andern unbelebten oder belebten (ev. invisiblen) pathogenen Agentien, muß durch oftmalige Umzüchtung auf möglichst verschiedenen Substraten sichergestellt sein. Die Identifizierung der erzeugten Krankheit mit der zu erzeugenden muß unter Abwägung aller sub 1 genannten Momente erfolgen; der Charakter der *Infektion* (im Gegensatz zur bloßen Intoxikation) ist durch Serienimpfung zu erweisen.

[1]) Kriterien der bakteriologischen Forschung. Naturwissenschaften 1918.



5. Wenn die vorige Bedingung nicht erfüllt werden kann, sind wir auf Wahrscheinlichkeitsschlüsse angewiesen, für welche die *zeiträumliche Koinzidenz* den ersten Rang einnimmt. Abweichungen von der Koinzidenz, welche in der Unvollkommenheit unserer Untersuchungsmethoden einerseits, in dem Vorkommen von Bacillenträgern andererseits ihre Erklärung finden können, müssen genau daraufhin untersucht werden, ob ihre Richtung und ihre Häufigkeit mit dem Charakter der Fälle und mit den epidemiologischen Verhältnissen in Einklang steht.

Für die Unterscheidung von Erregern und sekundär eingewanderten Keimen ist der *zeitliche und örtliche Vorsprung* der ersteren besonders zu beachten.

6. Von den Kriterien, welche die Immunitätswissenschaft bietet, ist das sicherste die therapeutische, insbesondere aber die *prophylaktische Beeinflußbarkeit* der Krankheit durch spezifische Antistoffe. Die im Reagenzglas angestellten serologischen Reaktionen sind nur als unterstützende Momente zu verwerten, da mindestens dreierlei anscheinend spezifische Reaktionen auftreten können, die mit dem Erreger nichts zu tun haben: erstens Paragglutination, ferner unspezifische Reaktivierung spezifischer Antikörper, endlich Antikörperbildung seitens sekundär eingewanderter Saprophyten.

7. Die *Koch*schen Postulate entsprechen somit nur noch teilweise dem heutigen Stande der Forschung.

Die erörterten Grundsätze, auf Diphtherie und Löffler-Bacillus angewandt, führen zu folgenden Ergebnissen.

1. Als „Diphtherie" ist der von *Bretonneau* und *Trousseau* definierte Krankheitsbegriff anzusehen, sie ist in diesem Sinne sowohl eine praktisch-ärztliche als auch eine biologische Einheit.

2. Der Diphtherie-Bacillus ist ebenfalls eine biologische Einheit, welche auch die früher als „Pseudodiphtheriebacillen" beschriebenen abgearteten Formen umfaßt; die Abartung vollzieht sich im ganzen nach klaren Gesetzmäßigkeiten. Unsere derzeitige Unfähigkeit, extrem abgeartete Di-Bacillen von Saprophyten anderer Herkunft abzugrenzen, ist für das ätiologische Problem so lange nicht störend, als ein Virulentwerden von Diphtheroiden nicht beobachtet ist.

3. Experimentelle Erzeugung der Krankheit mittels Reinkultur des Löffler-Bacillus ist für ein Symptom, die postdiphtherische Lähmung gelungen; andere Agentien, welche dasselbe vermöchten, sind nicht bekannt. Erzeugung des Lokalaffekts gelingt mit Reinkultur hinreichend sicher, nämlich ebenso gut wie mit ganzen Membranen; der Wert dieses Ergebnisses wird aber gemindert durch die experimentelle Erfahrung, daß mehrere andere Agentien und Eingriffe dasselbe



vermögen, und durch die Erkenntnis, daß der diphtherische Lokalaffekt *nichts für Diphtherie Charakteristisches ist.*

Das Postulat der Wiedererzeugung durch Reinkultur ist also für die Diphtherie als ganzes nur mangelhaft erfüllt.

4. Der Koinzidenzforderung wird durch den Löffler-Bacillus in hinreichender Weise genügt. Jedoch macht sich in einem beträchtlichen Teil der Fälle die Konkurrenz von anderen Keimen, insbesondere Streptokokken, bemerkbar; dies gilt sowohl für den Lokalaffekt als auch insbesondere für das Fieber.

5. Von den Immunitätskriterien spricht die therapeutische Wirkung des Behringschen Serums sehr deutlich für eine entscheidende Rolle des Löffler-Bacillus wenigstens in einem großen Teil der Fälle. Wichtiger noch ist die prophylaktische Serumwirkung, welche mit fast völliger Sicherheit beweist, daß *ohne das Produkt der Lebenstätigkeit des Di-Bacillus keine Diphtherie entstehen kann.*

6. Aus dem Zusammenhalt der Punkte 1—5 ergibt sich mit großer Wahrscheinlichkeit, daß *die Lebenstätigkeit des Löffler-Bacillus conditio sine qua non der Erkrankung ist,* daß man ihn also als Erreger der Diphtherie bezeichnen darf. Es bleibt aber die Frage offen, ob er für *alle* Symptome und für *alle* Fälle der *einzige* Erreger sei.

7. Es gibt Fälle von *reiner* Diphtherie. Bakteriologisch sind sie charakterisiert durch das Fehlen von Mischkeimen in irgend erheblicher Menge bei Ausstrich vom Lokalaffekt auf Serumnährboden, und das völlige Fehlen solcher Keime bei Züchtung aus Blut und inneren Organen.

Klinisch sind sie ausgezeichnet durch Mangel stinkender Zersetzung im Lokalaffekt, meist niedriges, niemals hochintermittierendes (septisches) Fieber, sowie meistens durch milden Verlauf; eine Minderzahl zeigt schwere Intoxikation und — ohne Therapie — tödlichen Ausgang. Allen, auch den schweren, ist gemeinsam die prompte und sichere Beeinflußbarkeit durch die spezifische Therapie. Postdiphtherische Lähmungen sind häufig.

8. Es gibt aber eine große Zahl von Di-Fällen, in denen außer dem Löffler-Bacillus von Anfang an noch andere Keime, und zwar Eitererreger (meistens Streptokokken, aber auch Staphylokokken) eine maßgebende Rolle spielen. Bakteriologisch charakterisieren sich die Fälle durch den Befund der erwähnten Keime im Lokalaffekt, auch bei Züchtung auf Löfflerserum (auf indifferenten Nährböden treten sie zahlenmäßig noch stärker hervor), sowie häufig durch Züchtbarkeit der gleichen Keime aus dem strömenden Blut, schon in den ersten Krankheitstagen, noch öfter in späteren Stadien. Klinisch können sie wohl am besten aufgefaßt werden als *Kombination von reiner Diphtherie mit gewöhnlicher Angina.*

Die ganze Skala der Schwere von der lokalen harmlosen Tonsillen-



erkrankung bis zur nekrotisierenden Angina und bis zur allgemeinen Sepsis kommt auch hier maßgebend in Betracht: Kombination mit Staphylokokken (außer St. albus) und sonstigen harmlosen Kokken sowie auch mit wenig virulenten Streptokokken kann Fälle ergeben, die nach stürmischen Beginn *milder* verlaufen als reine Diphtherie; am anderen Endpunkt stehen Fälle, die während ihres ganzen Verlaufs einen schweren *septischen* Charakter zeigen; dazwischen Übergänge.

Die hier beteiligten Keime stammen wahrscheinlich von normalen Mundbewohnern ab. Außerdem gibt es Fälle von echter *Sekundär*infektion, wo in einem späteren Stadium der Krankheit von außen hochgezüchtete Sepsiserreger in den vom diphtherischen Prozeß präparierten Boden, gleichwie in eine offene Wund einbrechen. Der weitere Verlauf entspricht dann dem schweren Typus der Mischinfektion[1]).

Das Fieber ist in den Mischfällen, leichten wie schweren, meist von Anfang an hoch, häufig intermittierend; in allerschwersten Fällen kann die Temperatur (wie bei einfacher Sepsis) niedrig oder subnormal sein.

9. Die Wechselwirkung von Di-Bacillen und virulenten Streptokokken ist eine beiderseits befördernde: Durch Streptokokken wird die Toxizität des Di-Bacillus, durch das Diphtheriegift die Virulenz der Streptokokken gesteigert. Jedoch ist diese Wechselwirkung wahrscheinlich keine direkte, sondern durch die Schwächung der Abwehrkräfte des Organismus vermittelt.

10. Durch spezifische Therapie sind Misch- (und Sekundär-) Infektionsfälle nur bis zu einem gewissen Grade beeinflußbar, der vermutlich mit dem Anteil der spezifischen Komponente parallel geht.

11. Der Rolle des Löffler-Bacillus als *des* Erregers *der* Diphtherie ist daher im strengen Sinne nicht aufrecht zu erhalten.

Erreger der Diphtherie sind in *allen* Fällen Löffler-Bacillen, in *vielen* Fällen *außerdem* septische Keime, besonders Streptokokken.

Unsere Betrachtungen haben also zu dem Ergebnis geführt, daß *die gewaltsame Vereinfachung der Probleme*, welche bei Begründung der Wissenschaft erlaubt und förderlich war, unter der Fülle der neu andrängenden Beobachtungen und Einsichten nicht mehr aufrechterhalten werden kann. „Man ehrt einen Lehrer schlecht, wenn man immer sein Schüler bleibt.“ (Friedrich Nietzsche.) Im anderen Sinne, nämlich fortführend und weiterbauend, wollen auch die pathologischen Wissenschaften ihre großen Lehrmeister ehren — und zu solcher Ehrung ein Weniges beizutragen, war die Absicht vorliegender Arbeit.

[1]) *Baumgartens* Ansicht (Lehrbuch der pathogenen Mikroorganismen, S. 173), die Diphtherie bilde einen Grenzfall zwischen Misch- und Sekundärinfektion, können wir also nur insofern beipflichten, als beides, echte Mischinfektionen und echte Sekundärinfektionen, vorkommen, außerdem aber auch reine Diphtherien.



(Aus der Privatklinik für Magen- und Darmkrankheiten von Dr. *Emmo Schlesinger*, Berlin.)

Die Bestimmung der okkulten Blutungen durch quantitative Methoden.

Von

Julius Gattner und **Emmo Schlesinger.**

(Eingegangen am 28. März 1922.)

Die Benzidinreaktion zum Nachweis von Blut kann vom tiefen Blau bis zum hellen Grün wechseln und überhaupt in der ganzen Art ihres Ablaufes sehr verschieden sein. In einer Arbeit im Dtsch. Archiv f. klin. Med. *131*, H. 3 u. 4; 1920, ist gezeigt worden, daß es möglich ist, all das Wechselvolle bei der Benzidinreaktion zu erklären und jede der zahlreichen Erscheinungen, die auftreten, absichtlich hervorzurufen und willkürlich abzustufen. Die große Mannigfaltigkeit, welche ein Nachteil schien, hat sich dadurch in einen großen Vorteil gewandelt. Denn wir haben jetzt die Möglichkeit, dadurch, daß wir die Reaktion in allen ihren Erscheinungen beherrschen, sie unseren Bedürfnissen anzupassen.

Auf dem Gebiete der Magen- und Darmkrankheiten besteht die Notwendigkeit, nicht nur die einfache Tatsache festzustellen, ob Blut zugegen ist oder nicht, sondern es ist von großer Bedeutung, auch über die Stärke der Blutung unterrichtet zu sein. Schon früher ist von *Citron*[1]) der Versuch gemacht worden, quantitativ durch Benzidin das Blut zu bestimmen. Dieses wurde als eine Merkwürdigkeit hin und wieder erwähnt, die Methode hat aber keinen Eingang in die Praxis gefunden.

Bei unseren Bemühungen, eine quantitative Methode auszuarbeiten, mußten wir zuerst untersuchen, was alles einen Einfluß auf die Empfindlichkeit der Benzidinreaktion ausübt. Hierbei benutzten wir ein Pulver, welches wir gewannen, indem wir vom Schlächter gekauftes Blut eingetrocknet haben. Auf diese Weise hat man immer ein durch Wägung leicht meßbares Blut zur Hand, welches nicht verdirbt und lange Zeit unverändert beständig ist.

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 43.



In der Literatur wird vielfach angegeben, daß das Licht einen Einfluß auf die Empfindlichkeit der Reaktion hat. Die Störungen, welche hierdurch eintreten können, sind aber derart, daß ihnen praktisch keine Bedeutung zukommt. Anders ist es mit der Temperatur. Es ist wichtig zu wissen, daß oberhalb von etwa 60° eine Benzidinreaktion nicht mehr möglich ist, weil der Körper, welcher durch seine Färbung den positiven Ausfall der Reaktion anzeigt, bei dieser Temperatur zerstört wird. Bei der gewöhnlichen Zimmertemperatur können aber Schwankungen von praktischer Bedeutung durch die Temperatur nicht veranlaßt werden.

Eine Frage von großer Wichtigkeit ist der Einfluß des Wasserstoffsuperoxyds auf die Empfindlichkeit der Reaktion. Wenn man eine Benzidinlösung in Eisessig mit Wasserstoffsuperoxyd mischt, so wie es im Handel für gewöhnlich käuflich ist, so entsteht ein weißer Niederschlag, der beim Umschütteln einen Glanz zeigt, der an Perlmutt erinnert. Dieser weiße Niederschlag ist bei Wasserstoffsuperoxyd verschiedener Lieferung verschieden stark. Diese Erscheinung ist auffallend. Chemische Analysen haben uns hierfür die Erklärung gegeben. Es hat sich gezeigt, daß das gewöhnliche Wasserstoffsuperoxyd mit Schwefelsäure verunreinigt ist. Die Schwefelsäure und das Benzidin geben eine sehr schwer lösliche Verbindung, welche schon in geringer Menge einen Niederschlag gibt. Dieser Vorgang ist nicht gleichgültig für die Empfindlichkeit der Reaktion. Wird die Menge der Schwefelsäure größer, so wird immer mehr Benzidin ausgefällt und die Reaktion entsprechend unempfindlicher. Nimmt man Perhydrol, welches eine Lösung von chemisch fast reinem H_2O_2 darstellt, so sind die Reaktionsgemische völlig klar. Bei den quantitativen Untersuchungen, wo es darauf ankommt, eine möglichst scharfe Grenze vom Positiven zum Negativen zu erhalten, ist aber die Gegenwart eines weißen Niederschlages aus rein optischen Gründen erwünscht. Aus diesem Grunde haben wir bei allen Reaktionen mit Perhydrol immer eine bestimmte Menge H_2SO_4 hinzugesetzt.

Beachtenswert ist ferner die Feststellung, daß die Menge des Wasserstoffsuperoxyds, welches bei der Reaktion zugegen ist, einen Einfluß auf die Empfindlichkeit ausübt. Es ergibt sich nämlich die überraschende Tatsache, daß bis zu einem gewissen Grade die Reaktion empfindlicher wird, wenn die Menge des H_2O_2 abnimmt. Verwendet man z. B. eine 1 proz. H_2O_2-Lösung, so ist die Empfindlichkeit der Reaktion eine vielfach höhere, als wenn man dieselbe Menge einer 3 proz. H_2O_2-Lösung nimmt. Dann zeigt sich weiterhin, daß die Zeit, nach welcher die Reaktion auftritt, stark beeinflußt wird von dem Gehalte des Reaktionsgemisches an H_2O_2. Es kann hierbei eine Verzögerung im Auftreten der Reaktion *bis zu einer halben Stunde und mehr* zustande kommen, wenn sehr wenig H_2O_2 zugegen ist!



Wichtig ist ferner die Tatsache, daß auch die Menge des bluthaltigen Materials, welches man zur Reaktion verwendet, einen großen Einfluß auf ihren quantitativen Ablauf hat. Es ist z. B. unter geeigneten Verhältnissen bei der doppelten Menge einer Blutlösung die Reaktion auch fast doppelt so empfindlich, als wenn man die einfache Menge benutzt. Die Quantität der Benzidin-Wasserstoffsuperoxydlösung, welche man anwendet, übt ebenfalls einen Einfluß auf die Reaktion aus. Es ist ferner nicht ganz gleichgültig, ob man das Benzidin in Eisessig löst oder ob man eine mehr wäßrige Lösung benutzt, besonders bei Lösungen mit geringerer Benzidinkonzentration.

Es ergibt sich also die Erkenntnis, daß jede Willkür und jeder Spielraum, den man beim Anstellen einer Reaktion gewährt, zu Schwankungen der Empfindlichkeit führt, von einer Größe, wie man sie bisher nicht vermutet hatte. Eine einwandfreie Methode, besonders dann, wenn sie zugleich eine quantitative Bestimmung des Blutgehaltes anstrebt, muß also alle Einzelheiten festlegen. Unter den verschiedenen Möglichkeiten, das Blut quantitativ zu bestimmen, hat sich uns die folgende Methode als die am meisten geeignete erwiesen:

Wir teilen den gesamten Bereich der Blutungsstärke in eine große Anzahl von Stufen ein, von der feinsten Blutung angefangen bis hinauf zu der allerstärksten. Wir gingen so vor, daß in einer Reihe von Reagensgläsern eine ganz bestimmte, von Glas zu Glas immer stärker werdende Verdünnung des bluthaltigen Materials hergestellt wird. In jedem Glase wird unter genau feststehenden Bedingungen, welche eine ganz bestimmte Eigenart der Reaktion gewährleisten, eine solche angestellt. Durch den Grad der Verdünnung, bis zu welchem die Reaktion noch positiv wird, ist der Blutgehalt des zu untersuchenden Ausgangsmaterials genau charakterisiert. Geht die Reaktion z. B. bis zu der Verdünnung, welche sich in dem 8. Reagensglase befindet, und welche bei allen Untersuchungen hier immer genau dieselbe ist, so sprechen wir von einer Blutung 8. Grades und haben damit die Stärke der Blutung ein für allemal fest bestimmt. Welche absolute Blutmenge hierbei gemessen wird, darüber berichten wir später.

Wir verfahren bei unserer Reaktion wie folgt:

2 g Faeces werden mit 8 ccm destilliertem Wasser gut verrieben, so daß ein homogener Brei entsteht. Man tut dies zweckmäßig in einer kleinen Abdampfschale aus Porzellan, so daß man zuerst wenig, etwa 1 ccm dest. Wasser zu den Faeces zusetzt und dieses gut verrührt und nach und nach unter ständigem Verrühren die ganzen 8 ccm dest. Wasser hinzusetzt. Darauf füllt man eine Reihe von etwa 10 Reagensgläsern mit je 2 ccm dest. Wasser, nur das erste Glas bleibt leer. In dieses und in das zweite tut man je 2 ccm der Faecesaufschwemmung, nachdem man sie gut durchgeschüttelt hat, damit sie nicht sedimentiert. In dem zweiten Glas befinden sich dann 2 ccm dest. Wasser und 2 ccm der Faecesaufschwemmung. Man schüttelt dies gut durch und gießt 2 ccm hiervon in das



nächste Glas, die man zweckmäßig mit einem kleinen Meßgläschen oder Pipette abmißt. Dieses mische man wieder gut durch und gieße wiederum 2 ccm hiervon in das nächste Glas. So fahre man fort bis zum letzten Glase, in welchem auf diese Weise 4 ccm bleiben. Dieses wird nicht zur Reaktion verwandt, sondern aufgehoben. Es wird benutzt, um später weitere Verdünnungen herzustellen, falls dieses bei einem starken Blutgehalt notwendig sein sollte. Dann stelle man sich ein Reaktionsgemisch her aus 10 ccm einer 10proz. Benzidinlösung in Eisessig und 2 ccm Perdydrol und 8 ccm $^n/_{10}$-Schwefelsäure und 10 ccm dest. Wasser. Von diesem gut durchgeschüttelten Gemisch gebe man je 3 ccm in jedes Reagensglas. War der Blutgehalt der Faeces ein hoher, so wird noch eine weitgehende Verdünnung eine positive Reaktion geben, war sie gering, so wird eine schwache Verdünnung ausreichen, um die Reaktion negativ zu machen.

Um das Wesen der Reaktion zu erläutern, mögen hier kurz einige unumgänglich notwendige Betrachtungen angestellt werden:

Wie auch die einzelnen Reaktionen ausfallen mögen, sie haben alle etwas gemeinsam. Das letzte Reagensglas, welches noch positiv wird, enthält die kleinste Blutmenge, welche bei den bestehenden Reagensmengen noch eine positive Reaktion gibt. Bei sämtlichen Reaktionen haben diejenigen Reagensgläser, welche von dem letzten positiven gleich weit entfernt sind, einen gleichen Blutgehalt. Bei einer Reaktion, welche bis 7 positiv wird, hat das 5. Glas denselben Blutgehalt wie bei einer Reaktion, die bis 11 positiv wird, das 9. Glas. Es ist von grundlegender Bedeutung für den praktischen Wert dieser Reaktion die Frage: In einem Reagensglase, welches negativ ist, steige der Blutgehalt durch irgendeinen Vorgang, ohne daß die Menge der reagierenden Flüssigkeit sich ändert, welche in dem Glase sich befindet. Tritt dann bei einer bestimmten Blutmenge die Reaktion plötzlich auf, oder kann man keinen deutlichen Unterschied sehen zwischen zwei Blutmengen, welche sich z. B. wie 1 : 10 verhalten und um die Gegend herum liegen, wo eine positive Reaktion eintritt? Bei der Untersuchung von Material mit hohem Blutgehalt ist das sichere Auftreten der Reaktion bei einem bestimmten Werte von großer Bedeutung. Würde diese Grenze z. B. wirklich schwanken zwischen Werten, die sich wie 1 : 10 verhalten, so wäre es nicht möglich, mit dieser Methode 100 ccm Blut von 1 l zu unterscheiden. Man hätte es mit einem wenig befriedigenden Resultat zu tun.

Es hat sich aus zahlreichen Versuchen ergeben, daß die Reaktion mit größerer Schärfe einsetzt, als man sie bei einer Reaktion von der Art der Benzidinreaktion vermutet hätte. Der niedrigste Wert, der eine deutliche Reaktion gibt, ist für das Blutpulver, welches wir verwendet haben, zwischen 0,8 mg und 0,9 mg in 100 ccm dest. Wasser gefunden worden. 0,7 mg in 100 ccm dest. Wasser bleiben deutlich negativ, 0,9 mg werden deutlich positiv. Die Mengen, welche wir gemessen haben, bewegen sich zwischen folgenden Werten, angegeben in Milligrammen Blutpulver in 100 ccm dest. Wasser. Wenn die Reaktion positiv ist

bis	zum	1.	Reagensglas	zwischen	0,9	mg	und	1,8 mg
„	„	2.	„	„	1,8	„	„	3,6 „
„	„	3.	„	„	3,6	„	„	7,2 „
„	„	4.	„	„	7,2	„	„	14,4 „
„	„	5.	„	„	14,4	„	„	28,8 „
„	„	6.	„	„	28,8	„	„	57,6 „
„	„	7.	„	„	57,6	„	„	115,2 „
„	„	8.	„	„	115,2	„	„	230,4 „
„	„	9.	„	„	230,4	„	„	460,8 „
„	„	10.	„	„	460,8	„	„	921,6 „
„	„	11.	„	„	921,6	„	„	1843,2 „

Geht die Reaktion nur bis zum ersten Reagensglase, so beträgt die Reaktionsbreite 0,9 mg; geht sie bis zum siebenten, so ist die Breite 57,6 und bis zum zwölften sogar 1843,2 mg für 100 ccm des Ausgangsmaterials. Es werden also auf diesem Wege keine so genau bestimmten Werte gefunden wie bei einer Titration, sondern es handelt sich um Näherungswerte. Steigt eine Blutung, so daß sie um ein Reagensglas weiter geht, so tritt sie sozusagen in eine neue Größenordnung ein. Das Sprunghafte in dem Anwachsen der Blutmenge, wenn eine Reaktion um ein Reagensglas weiter geht als eine andere, kann für den praktischen Kliniker als kein Nachteil bezeichnet werden, da die Differenzen, die nicht in die Erscheinungen treten, meist keine nennenswerte klinische Bedeutung haben.

Wird bei einem Patienten an einem Tage ein positiver Befund bis zum 4. Reagensglase, am anderen bis zum 5. gefunden, so ist dies kein ohne weiteres ernster Befund. Denn die Blutmenge ist, da die Faeces mit 8 ccm Wasser verdünnt werden, von etwa 5 × 7,2 mg auf etwa 5 × 14,4 mg Blutpulver in 100 g Stuhl gestiegen. Steigt dagegen die Reaktion vom 10. zum 11. Reagensglas, so steigt auch damit die Blutmenge, welche in 100 g Faeces enthalten ist, von etwa 5 × 461 mg auf etwa 5 × 922 mg Blutpulver. Die Differenz ist in diesem zweiten Fall erheblich größer und der Befund wäre viel ernster zu werten.

Dadurch, daß wir eine 10 proz. Benzidinlösung anwenden, fällt die Reaktion nur blau, niemals ausgesprochen grün aus. Hierdurch wird die Deutung vereinfacht. Dann ist die Reaktion von größerer Beständigkeit als bei Lösungen geringerer Konzentration. Wenn man aus irgendeinem Grunde eine Benzidinlösung von geringerer Konzentration anwenden will, so ist es ratsam, wieder von einer 10 proz. Lösung in Eisessig auszugehen und mit dest. Wasser bis zu dem gewünschten Grade zu verdünnen. Auf diese Weise bleibt der Vorteil einer stets blauen und lange beständigen Reaktion weitgehend erhalten. Würde man Eisessig zum Verdünnen nehmen, wie in unserer Arbeit im Dtsch. Archiv f. klin. Med. gezeigt wurde, so wird bei Gegenwart von viel Essigsäure die Reaktion grün und nimmt an Beständigkeit ab. Es gibt noch andere



Gründe, die vielleicht noch wesentlicher sind und gegen eine niedrige Benzidinkonzentration sprechen. Wir werden hierauf in einer anderen Arbeit zurückkommen.

Eine Vorbedingung für das exakte quantitative Arbeiten sind absolut blutfreie Reagensgläser und Geräte. Blutspuren, die an sich keine positive Reaktion geben, wirken störend, indem sie sich zu dem Blutgehalt des zu untersuchenden Materials addieren. Es ist hauptsächlich dadurch gelungen, genaue Resultate zu erhalten, daß wir die Methodik anwandten, welche wir in unserer Arbeit in der Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 42, beschrieben haben.

Alle schmutzigen Reagensgläser werden mit Leitungswasser gut gespült, so daß sie für das Auge rein erscheinen. Dann gießt man ein Gemisch hinein, welches besteht aus einem Teil einer etwa 1 proz. Benzidinlösung in Eisessig und etwa zwei Teilen 3 proz. Wasserstoffsuperoxyd. Dieses Gemisch wird in jedem Reagensglase 5 Minuten stehen gelassen; es ist dann alles Blut zerstört bis auf die letzten Spuren. In den Gläsern, die etwas stärker mit Blut verunreinigt waren, tritt eine positive Blutreaktion ein. Sie ist nur einige Minuten beständig, und wenn sie vorüber ist, so ist das ein Zeichen dafür, daß auch hier die letzten Blutspuren unschädlich gemacht sind. Mit den anderen Geräten, die man bei der Reaktion gebraucht, verfahre man ähnlich.

Wenn die Resultate, welche man erhält, immer gleichmäßig sein sollen, so muß das Benzidin immer von gleicher Empfindlichkeit sein. Wir arbeiten seit mehr als einem Jahre mit den Präparaten verschiedener Firmen. Bei denen der Firma Kahlbaum haben wir nur Schwankungen beobachten können, welche an der Grenze der Meßbarkeit liegen. Bei schlechten Präparaten aus anderen Fabriken war die Empfindlichkeit in einzelnen Fällen bis zu 50% anders. Es handelt sich also um die Verschiebung der Empfindlichkeit um ein Reagensglas. Es wird also selbst bei schlechten Präparaten das Bild, welches man bei der Blutung erhält, in seiner Größenordnung nicht völlig verwischt.

Die 10 proz. Benzidinlösung in Eisessig hält sich in ihrer Empfindlichkeit mehrere Tage konstant. Man kann sie also für einige Tage immer auf Vorrat herstellen. Hierin liegt eine große Bequemlichkeit. Man muß aber die Gefäße, worin die Lösung sich befindet, immer gut verschlossen halten, damit kein Eisessig verdunstet und die Konzentration der Lösung steigt.

Anders verhält es sich mit den fertigen Reaktionsgemischen. Wenn zu der Benzidinlösung H_2O_2 hinzugegeben wird, so tritt im Laufe weniger Stunden eine Veränderung des Gemisches ein, derart, daß die Reaktionsfähigkeit schwindet. Man muß also die Mischung der Benzidinlösung immer erst vornehmen direkt vor dem Anstellen der Reaktion.

Die Farbe der Faeces wirkt bei der Reaktion nur etwa in den ersten 3 Gläsern zuweilen etwas störend, bei den höheren Verdünnungen in den anderen Gläsern, denen auch der höhere klinische Wert zukommt,



nicht mehr. Denn die Blutmengen, welche höchstens bis zum dritten Glase eine Reaktion hervorrufen können, sind außerordentlich gering. Der einigermaßen Geübte wird aber auch hier aus der dunklen Verfärbung noch mit Sicherheit den Blutgehalt bestimmen können. Wir haben sie in den Daten, welche wir unten in den Krankengeschichten angeben, ohne Schaden vernachlässigt.

Die Frage, ob der Stuhl in seinem Blutgehalt homogen ist, ist bei der quantitativen Bestimmung aus wenigen Gramm sehr wichtig. Es hat sich bei unseren Untersuchungen gezeigt, daß dieses praktisch der Fall ist.

Um die Bedeutung der Reaktion zu erläutern, seien hier einige klinische Beispiele angeführt. Zuerst sei ein Fall erwähnt, welcher ohne tiefgehende Komplikation verlief.

Herr K., 54 Jahre, 10—12 Jahre magenleidend. Seit 4 Tagen „furchtbarer" Druck und krampfhafte Schmerzen im Epigastrium $^1/_2$—1 Stunde nach jeder Mahlzeit. In letzter Zeit starke Gewichtsabnahme. Diagnose: Ulcus ad pylorum.

Nachdem der Pat. einige Tage fleischfrei gelebt hatte, kam er am 6. X. 1920 in die Klinik. Die Untersuchung auf okkultes Blut ergab bei ihm folgendes Bild:

Datum	Gewicht d. Faeces	Beschaffenheit d. Faeces	Pos. bis Reagensgl.
6. X.	216 g	geformt	10
8. X.	35 g	geformt	9
11. X.	280 g	geformt, z. T .dickbreiig	6
13. X.	194 g	geformt	5
15. X.	215 g	geformt	6
16. X.	310 g	geformt, z. T. dickbreiig	5
19. X.	280 g	geformt, z. T. dickbreiig	5
20. X.	8 g	geformt	5
22. X.	124 g	geformt	5
23. X.	220 g	dünnbreiig	5
26. X.	86 g	dickbreiig	negativ
27. X.	10 g	dickbreiig	negativ
30. X.	315 g	geformt	negativ

Nach 20 Tagen Behandlung in der Klinik hatte der Pat. also blutfreien Stuhl.

Herr B., 27 Jahre, klagt über krampfhafte Schmerzen in der Magengegend, welche besonders nach den Mahlzeiten auftreten. Zuweilen Erbrechen. Die Beschwerden treten schon seit mehreren Jahren im Frühjahr und Herbst auf. Sie sind jetzt von so großer Heftigkeit, daß der Pat. den Arzt aufsucht. Diagnose: Ulcus ventriculi.

Der Pat. legt sich in die Klinik, nachdem er schon mehrere Tage zuvor fleischfrei gelebt hat. Die Blutung zeigt folgenden interessanten Verlauf:

Datum	Pos. bis Reagensgl.	Datum	Pos. bis Reagensgl.
21. X.	4	2. XI.	6
23. X.	5	6. XI.	6
27. X.	3	9. XI.	5
28. X.	11	10. XI.	negativ
29. X.	11	11. XI.	negativ
30. X.	9	13. XI.	negativ
1. XI.	6		



Es zeigt sich hier ein klinisches Bild, welches man bisher auf keine Weise exakt gewinnen konnte. Der Patient zeigte im Anfang während 7 Tage nur eine schwache Blutung, welche anscheinend im Abklingen war. Nach unseren bisherigen Erfahrungen wäre der Patient wahrscheinlich in ganz wenigen Tagen blutfrei gewesen. Da befiel ihn plötzlich am 27. X. Unwohlsein, und es trat Erbrechen ein. Dieser Vorgang hat zweifellos einen Reiz auf das vernarbende Ulcus ausgeübt und einen sehr starken Anstieg der Blutung veranlaßt. Nach diesem Ereignis waren fast durchweg die Blutungen stärker als zuvor. Erst am 9. XI., also nach weiteren 13 Tagen, hörte die Blutung auf.

Es kann zuweilen bei Anwendung der quantitativen Bestimmung auch ein bedrohlicher Anstieg der Blutungen beobachtet werden, bei Patienten, die durch andere Symptome nicht erkennen lassen, daß eine ernste Verschlimmerung ihres Leidens eingetreten ist. Ein derartiges Bild bot z. B. der folgende Patient, welcher an einem Ulcus duodeni litt.

Herr S., 54 Jahre. Anfang Juli d. J. Magenbeschwerden, Sodbrennen und Fülle, hervorgerufen durch Diätfehler. Am 23. Juli nach Neuenahr zur Kur. Nachts vom 25.—26. VII. Ikterus ohne jeden Schmerz und ohne körperliches Unbehagen. Appetitlos. Am Tage darauf häufiges Erbrechen nach jeder Speise. Starkes Sodbrennen, Temperatur 37°. Diagnose: Ulcus ventriculi.

Der Pat. kam nach einigen Tagen fleischfreier Diät in die Klinik. Die Blutung zeigte folgenden Verlauf:

Datum	Pos. bis Reagensgl.	Datum	Pos. bis Reagensgl.
18. VIII.	11	28. VIII.	13
19. VIII.	10	29. VIII.	11
23. VIII.	10	30. VIII.	11
24. VIII.	8	31. VIII.	8
26. VIII.	13	1. IX.	negativ
27. VIII.	14	4. IX.	negativ
28. VIII.	16	7. IX.	negativ

Der Patient bietet ein interessantes Bild dar. Er blutete, als er in die Klinik aufgenommen wurde, stark. Die Blutung ging zurück und schien bis zum 8. Tage abklingen zu wollen. Da zeigte sich, ohne daß ein Anlaß dafür erkenntlich war, ein Anstieg der Blutung zu einer Höhe, die stärker war als zu Beginn und durchaus zu ernster Besorgnis Veranlassung gab. Der Patient zeigte während der Tage vom 26. bis 28. einen leichten Temperaturanstieg, zeitweise bis zu 38°. Am 27. und 28. hatte die Blutung ihren höchsten Grad erreicht. Am 8. Tage nach diesem Vorgang war sie bis auf 8 zurückgegangen und hatte am 9. ganz schroff ausgesetzt.

Außerhalb unserer Klinik hatten wir Gelegenheit zur Sektion zweier Patienten, welche sich an Magenulcus im Laufe weniger Tage verblutet hatten. Es fand sich in beiden Fällen an der kleinen Kurvatur nahe dem Pylorus ein kleines, nicht sehr tiefes Ulcus von etwa 2 cm Durchmesser.



Auf dem Grunde des Ulcus zeigte sich eine kleine eröffnete Arterie. Wir entnahmen dem Dickdarm Stuhl zur Untersuchung. Er war in beiden Fällen geformt, aber sehr weich, und zeigte in dem einen Fall eine positive Reaktion bis zum 13. Reagensglase und im anderen Falle bis zum 16. Reagensglase.

Es seien noch zwei Fälle von Carcinom des Magens erwähnt:

Herr S., 39 Jahre, hat in einigen Monaten 24 kg abgenommen. Klagt über Appetitlosigkeit und Mattigkeit. Leib stark aufgetrieben. fluktuiert. Dämpfung in den abhängigen Partien. Röntgenuntersuchung des Magens ergibt großen Füllungsdefekt in der Nähe des Pylorus. Diagnose: Carcinom des Magens mit Metastasen auf dem Bauchfell.

Da der Pat. keine Aussicht bot, durch irgendeine Therapie gebessert zu werden, so entließen wir ihn nach kurzer Zeit wieder aus der Klinik. Nachdem wir ihn einige Zeit fleischfrei gehalten hatten, bot er folgenden Blutgehalt der Faeces.

Datum	Pos. bis Reagensgl.	Datum	Pos. bis Reagensgl.
4. X.	12	6. X.	14
5. X.	13	11. X.	12

Etwa 2 Wochen nach dieser Zeit ist der Pat. gestorben.

Daß bei Magencarcinom die Blutung nicht übermäßig hoch zu sein braucht, zeigt der folgende Fall.

Frau B., 55 Jahre. Pat. erbrach vor etwa 8 Wochen etwa 1 Liter Blut, am nächsten Tage eine Tasse voll. Sie hatte darauf Schmerzen in der Mitte des Sternums und lag 3 Wochen zu Bett. Jetzt klagt die Pat. über ziehende Schmerzen im Epigastrium und über Übelkeit. Sie hat in letzter Zeit 10 kg abgenommen.

Diagnose: Carcinom des Magens.

Die Pat. kam zu uns in die Klinik zur Beobachtung. Nachdem sie einige Zeit fleischfrei gelebt hatte, ergab die Untersuchung auf okkulte Blutungen folgenden Befund:

Datum	Pos. bis Reagensgl.	Datum	Pos. bis Reagensgl.
16. IX.	9	28. IX.	7
18. IX.	8	2. X.	7
22. IX.	7	6. X.	6
27. IX.	6		

Am 7. X. wurde die Pat. operiert. Man fand an der Rückseite des Magens einen fünfmarkstückgroßen Tumor, der Magen und Pankreas aneinander heftete. Der Tumor war von derber Konsistenz. Die Schleimhaut des Magens zeigte an der Stelle des Tumors einen kreisrunden Defekt von etwa 4 cm Durchmesser.

Über den Verlauf der Blutung kann gesagt werden, daß sie im Laufe der 21 Tage, an denen sie gemessen wurde, unter dem Einfluß der Therapie zurückgegangen war. Im allgemeinen hat sie eine übermäßige Höhe nicht erreicht.

Es hat sich uns also gezeigt, daß man mit Benzidin die okkulten Blutungen durch eine praktisch leicht ausführbare Methode quantitativ bestimmen kann mit einer Genauigkeit, welche klinisch völlig ausreichend ist. Die quantitative Bestimmung hat eine Anzahl großer Vorteile. Sie beseitigt mit einem Schlage die alte Streitfrage, ob man ein schwach-



oder hochempfindliches Reagens benutzen soll. Es wird also der Arzt nicht mehr durch den Grad der Empfindlichkeit irgendeiner Methode durchgehend gezwungen, von einem bestimmten Werte ab der okkulten Blutung Beachtung zu schenken. Man erhält nicht nur ein einfaches Ergebnis wie bisher, welches nur die Anwesenheit oder das Fehlen von Blut angibt, sondern man lernt zugleich die Stärke des Blutgehaltes kennen. Diesen Wert kann man mit großer Sicherheit dem übrigen klinischen Befunde einordnen und die Bedeutung, die man der okkulten Blutung schenken will, von Fall zu Fall ermessen. Man ist ferner in der Lage, was bisher auf keine andere Weise möglich war, *das Fallen und Steigen einer Blutung zu erkennen* und die Therapie danach einzurichten. Wir verwenden die quantitative Bestimmung in der hier angegebenen Form seit einem Jahre in sämtlichen einschlägigen Fällen. Wir haben sie stets als einwandfrei bei der Diagnose und als wichtigen Anhalt für die Therapie empfunden. Wir erwarten, daß auf diesem Wege neue wichtige Ergebnisse von hohem praktischen Werte auf dem Gebiete der Magen- und Darmkrankheiten gewonnen werden.



(Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses der Jüdischen Gemeinde Berlin [Direktor: Geheimrat Prof. *Strauß*].)

Zur Frage der Bence-Jonesschen Proteinurie.

Von

Dr. **Anna Perlmann.**

(Eingegangen am 23. März 1922.)

Über das Vorkommen und Verhalten des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers im Urin ist trotz einer ziemlich beträchtlichen Literatur auch heute noch manches unklar. Deshalb verdient jeder neue Fall ein besonderes Interesse. Auf Veranlassung von *Strauß* habe ich an einem Falle von *Bence-Jones*scher Proteinurie einige Untersuchungen angestellt, über die ich in folgendem berichten möchte.

Der Pat. M., Eisenbahnbeamter, 43 Jahre alt, aufgenommen am 29. VIII. 1921, war mit der Diagnose „Nierenentzündung" hereingekommen. Die Familienanamnese zeigte nichts Besonderes. Er hatte als Kind Masern, Scharlach und Keuchhusten gehabt. Später litt er an Magenschmerzen, die unregelmäßig auftraten, es bestand Appetitlosigkeit. Im September vorigen Jahres traten kolikartige Schmerzen in der linken Lendengegend auf. Ärztlicherseits wurden Nierensteine festgestellt. Die Schmerzen ließen nach 4 Wochen nach. Einmal während der Krankheit glaubte Pat. Blut im Stuhl bemerkt zu haben.

Der Beginn der jetzigen Erkrankung datiert seit dem 15. VII. 1921. Sie begann mit ruckartig stechenden Schmerzen in der Kreuzgegend. Der Arzt des Pat. vermutete eine Affektion der Nieren, untersuchte den Urin und fand Eiweiß. Er verordnete Bettruhe, die 6 Wochen streng eingehalten wurde. Bei der Aufnahme auf die Innere Abteilung unseres Krankenhauses klagte Pat. über Appetitlosigkeit. Schmerzen in der Herzgegend, allgemeine Mattigkeit und Schwächegefühl. Er gab an, innerhalb von 5 Wochen 20 Pfund abgenommen zu haben.

Status praesens: Mittelgroßer Mann in mäßigem Ernährungszustand mit asthenischem Habitus. Die Farbe der Haut und der Schleimhäute auffallend blaß, mit einem Stich ins Gelbliche. Keine Drüsen, keine Ödeme. *Herz*: Spitzenstoß hebend, fühlbar und sichtbar im 5. Intercostalraum in der M. C. L. Aktion regelmäßig, gleichmäßig, Grenzen rechts: r. Sternalrand, l. am Spitzenstoß, oben am unteren Rand der 3. Rippe. Töne rein, keine Geräusche. Puls regelmäßig, gleichmäßig. Blutdruck 95/135 R. R.

Respirationsorgane: Unterer Teil des Sternums eingebuchtet, die Rippenknorpel beiderseits, besonders rechts, hervorspringend, epigastrischer Winkel spitz. Die unteren Rippen erscheinen rechts etwas verbreitert. Es bestehen keine Knochenauftreibungen, am Thorax selbst keine auf Druck schmerzhaften Stellen. Perkutorisch: Lungen in normalen Grenzen, gut verschieblich. Klopfschall laut

und voll. Auskultatorisch: Über allen Teilen verschärftes Atmen, kein Husten, kein Auswurf.

Abdominalorgane: Abdomen tief eingesunken, Bauchdecken schlaff, Leber und Milz nicht palpabel. Rektale Untersuchung ergibt keinen pathologischen Befund.

Urin: Bei der Prüfung des Urins auf Eiweiß mit der Essigsäure-Kochprobe fiel schon beim Erwärmen ein gelatinöser, weißer Niederschlag aus, der sich mit steigender Temperatur verdichtete, um sich beim Sieden allmählich zu klären. Beim raschen Abkühlen fiel obiger Niederschlag wieder aus. Es war also zweifellos einer jener Fälle von Bence-Jonesscher Proteinurie, wie sie dem Krankheitsbilde des „multiplen Myeloms“ eigen ist. Im Sediment waren zahlreiche Epithelien und Leukocyten, keine Zylinder, keine Erythrocyten. Der prozentuale Eiweißgehalt und somit die Gesamtmenge des zu Verlust gegangenen Eiweißes betrug in Gramm pro Tagesmenge berechnet im Durchschnitt 11,56‰.

Nervensystem: Pupillen gleichweit. R/L + R/C + Patellarreflexe +. Pat. klagt viel über Kreuzschmerzen, die sich von der rechten Lumbalgegend nach links hinüberziehen. Die Untersuchung des Blutes ergibt WaR. —.

Röntgenbefund: Ein Übersichtsbild des Thorax und der Lendengegend ergibt außer einer Spina bifida occulta nichts Pathologisches.

Blutuntersuchung: 7. XI. 1921. Hgl. 43%, Leuk. 5400, Erythr. 2 320 000, neutroph. L. 93%, eosin. L. 1%, kleine Lymphoc. 3%, große Lymphoc. 1%, große Mononucl. 2%. 14. IX. 1921. Leukocyten: Polymorphkern 63%, Lymphoc. 26%, Mastzellen 1%, Reizformen 3%, Promyelocyten 1%, Myelocyten 6%, Blutplättchen 88 160. Das Blutbild zeigte Polychromasie und Anisocytose. Die Farbe des Serums war hellgelb.

15. X. 1921. Neutroph. Leuk. 40%, eosinoph. Leuk. 2%, Lymphoc. 54%, Mastz. 1%, Myelocyten 2%. Auffallend ist in diesem letzten Blutbild die Lymphocytose. Die letzten Untersuchungen sind in der Wohnung des Pat. vorgenommen worden, daher unvollständig.

Bei wiederholten Untersuchungen des Urins war der Urin stets Bence-Jones +. Im Sediment waren stets viele hyaline Zylinder, mäßig viele Epithelien, wenige Bakterien, dann und wann ein granulierter Zylinder. Rote Blutkörperchen waren dagegen nicht nachweisbar. — Pat. verließ nach 6wöchigem Aufenthalt aus wirtschaftlichen Gründen das Krankenhaus. Seine Beschwerden beschränkten sich auf geringe Druckempfindlichkeit am Thorax, Mattigkeit und Schwächegefühl.

Die *Diagnose* lautete mit Rücksicht auf den Blut- und Harnbefund des Pat. „*multiples Myelom*“, trotzdem bei dem Pat. weder gröbere palpatorische noch röntgenologisch nachweisbare Veränderungen am Thoraxskelett oder Schädel vorhanden waren. Einen Monat nach dem Verlassen des Krankenhauses hatte sich der Zustand des Pat. bedeutend verschlimmert. Trotz striktester Bettruhe, salzfreier Diät und Arsentherapie litt Pat. an heftiger Atemnot und Brustschmerzen, die er auf die vorderen Rippen und das Sternum lokalisierte. Diese Partien waren jetzt stark druckempfindlich. Er klagte auch viel über Benommensein und Kopfschmerzen. Ferner gab er an, infolge von heftigen, schießenden Schmerzen in beiden Hüften und im Kreuz in seiner Nachtruhe gestört zu sein.

Eine genauere Untersuchung des Eiweißkörpers im Urin ergab die von *Magnus Levy* und *Grutterink* und *de Graaf* angeführten für den *Bence-Jones*schen Eiweißkörper charakteristischen Reaktionen[1]). Eine auffällige und für die Diagnostik sehr beachtenswerte Erscheinung

[1]) *Neuberg*, Harnanalyse, Teil I, S. 774.



war diejenige, daß der Urin verschiedener Zeitabschnitte verschieden auf die *Bence-Jones*sche Reaktion ansprach.

So schied Pat. beispielsweise Mitte Oktober einen Urin aus, der weder in der Kälte noch beim Erwärmen, weder ohne Zusatz von Reagentien noch auf Zusatz von Essigsäure oder Salpetersäure die für *Bence-Jones* charakteristischen Reaktionen ergab[1]). Es genügten aber schon ein Paar Tropfen einer 20 proz. Sulfosalicylsäurelösung um Fällung bei 60° und Lösung bei 100° mit Wiederausfällen beim Abkühlen zu erzielen. Dieser wechselnde Ausfall der Reaktion ist, wie schon mehrfach in der Literatur hervorgehoben, von der Konzentration des Urins, von seinem Gehalt an Salzen, Säuregrad und von anderen Faktoren abhängig, die noch nicht ganz geklärt sind, siehe vorletzter Abschnitt dieser Arbeit. So geben *Taylor* und *Miller*[2]) an, die Reaktion sei deutlicher beim Verdünnen der Lösung mit nativem Urin, weniger deutlich bei Zusatz von Wasser. *Magnus Levy*[3]) empfiehlt Zusatz von einigen Krystallen von Harnstoff. Die Kenntnis vom Einfluß des Harnstoffs auf die Löslichkeit der Eiweiße stammt von *Spiro*. *Eine negative Reaktion berechtigt also noch nicht zum Ausschluß der vorliegenden Krankheit.* So sagt u. a. auch *Magnus Levy*: „Trotzdem die Löslichkeit des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers bei 100° eine recht wichtige Eigenschaft ist, trotzdem gerade sie zur Auffindung des Körpers im Urin beigetragen hat, ist sie doch keine deutliche, immanente Eigenschaft. Das verschiedene Verhalten in den einzelnen Teilen nach dieser Richtung hin erlaubt nicht, eine Verschiedenheit dieser Körper zu statuieren.

Im Journal of biol. chem. *30* ist eine differentialdiagnostische Reaktion des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers gegenüber anderen Proteinen angegeben.

Einige Kubikzentimeter Urin + 1 Tropfen ccm HNO_3 ergibt eine dichte, weiße Trübung (die Dichte wechselt je nach der Menge des vorhandenen Proteins). Schüttelt man nun, so verschwindet die Fällung. Man gebe nun weiter tropfenweise HNO_3 hinzu, und schüttele jedesmal bis die Fällung nicht mehr verschwindet, dann füge man noch 1—2 Tropfen HNO_3 hinzu und erhitze bis zum Kochen. Ist die Fällung der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper, so wird sie sich rasch lösen und beim Erkalten wieder ausfallen. Ist es ein anderer Eiweißkörper, so löst sich beim Kochen die Fällung nicht auf, sondern nimmt die Form von schmutzig gelbbraunen Flocken an. Diese *Reaktion zeigte beim Urin unseres Falles typische Fällung und Lösung mit dem gewünschten Säurezusatz und der vorgeschriebenen Temperatur.*

Schwierigkeiten in der Diagnose können weiter auch aus einer Komplikation der *Bence-Jones*schen Proteinurie mit Nephritis entstehen. Einen solchen Fall beschreibt *Abderhalden*. In diesem Falle war das Auffinden des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers insofern erschwert, als eine vollständige Lösung des Niederschlages beim Erhitzen nicht erfolgte. Wurde jedoch der erhitzte Harn heiß filtriert, so trübte sich das vollständig klare Filtrat nach kurzer Zeit mehr und mehr. Wurde

[1]) *Neuberg*. Harnanalyse, Teil I, S. 774.
[2]) *Taylor* und *Miller*, Journ. of Biol. Chem. **25**. June 1916, Nr. 2.
[3]) *Magnus Levy*, Zeitschr. f. Physiol. Chemie **30**. 1900.

das Filtra er erwärmt, dann ging das ausgefallene Eiweiß wieder in Lösur *erhalden*[1]) empfiehlt die Vornahme dieser Modifikation stets da a ihren, wo es sich darum handelt, einen zweifelhaften *Bence-Jones*schen E. R. nicht zu übersehen. Er nimmt physikalische Zustandsänderungen in der molekularen Zusammensetzung dieses Eiweißkörpers an, die diesen verschiedenen Ausfall der Reaktion bedingen. *Hirschfeld*[2]) bezeichnet diese Launenhaftigkeit des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers als vom „Milieu" abhängig, wobei er unter „Milieu" das Verhältnis von Salzen und Säure, den Grad der Konzentration versteht. Schon ganz geringe Änderungen in der Qualität und Quantität dieser Faktoren, sowie in den Mengenverhältnissen des Eiweißes spielen dabei eine ausschlaggebende Rolle. *Taylor* und *Miller*[3]) gelang es nach Verdünnung des Urins mit normalem Urin völlige Löslichkeit bei 100° zu erzielen. Wurde der Urin in seiner nativen Konzentration erhitzt, so fiel ein Teil des Eiweißes in elastischen Klumpen aus, die an den Wänden des Gefäßes hafteten oder auf der Oberfläche flottierten. Wurde der Urin aber mit nativem Urin verdünnt, so fiel ein feinflockiger Niederschlag aus, der leicht in und aus Lösung ging. Diese von *Taylor* und *Miller* angegebene Modifikation bestätigte sich auch in unserem Falle.

Die *quantitative* Fällung des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers nach Angabe dieser Autoren mit ges. Ammoniumsulfatlösung erwies sich als brauchbar.

Magnus Levy[4]) gibt 2 Methoden zur quantitativen Isolierung und Reindarstellung des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers an:

I. Die Aussalzungsmethode mit Ammoniumsulfatlösung, die einen wasserlöslichen Niederschlag gibt.

II. Die Fällung mit Alkohol, die einen koagulierten, in Wasser gänzlich unlöslichen Niederschlag gibt, sich aber in verdünntem NH_3 löst und alsdann die typischen Reaktionen zeigt.

Was nun die Darstellung des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers als *krystallinisches Protein* anbetrifft, geben *Grutterink* und *de Graaff*[5]) auf Grund eingehender Studien genaue Vorschriften. Viele Autoren haben sich jedoch vergeblich bemüht, krystallinische Niederschläge zu erhalten, vielleicht aus Gründen jener oben erwähnten Verschiedenheit in der Reaktivität dieses Körpers. So *Noël Paton*, *Magnus Levy*, *Hofmeister*, *Spiro* u. a. *Hofmeisters* Versuche zur Gewinnung von

---

[1]) *Abderhalden*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **106**, Heft 1—3, Juli 1919.

[2]) *Hirschfeld*, Spez. Pathol. u. Therapie innerer Krankh. von Kraus und Brugsch **48—53**, 309. 1915.

[3]) *Taylor* und *Miller*, Journ. of biol. Chem. **25**, 281.

[4]) *Magnus Levy*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**, 200.

[5]) *Grutterink* und *de Graaff*, Hoppe-Seilers Zeitschr. f. physiol. Chemie **34**, Heft 3—4.

Krystallen aus ges. Ammoniumsulfatlösung ergaben schöne, große Globuliten, ohne Doppelbrechung. Ein weiterer Versuch unter denselben Versuchsbedingungen ergab nach 4 Monaten, der langsamen, freiwilligen Verdunstung ausgesetzt, millimeterlange, glitzernde Krystalle in Drusen und Rhomboedern, die Doppelbrechung zeigten. Nach *H. Th. Krieger*[1]) sind für die Launenhaftigkeit in der Erzielung von Krystallen und dem Wechsel in ihrer Form Verunreinigungen durch andere kolloide Körper schuldig, die in gequollenem Zustande der Lösung beigemengt, der Bewegung zur Krystallbildung hindernd im Wege stehen. *Krieger* betont die Wichtigkeit eines Säurezusatzes zum Urin zwecks Abstumpfung der Alkalescenz. *Spiro* und *Pensel* führten in diesem Zusammenhang den Begriff der „Säurekapazität", d. h. den Grenzwert der Säurebindung, und der „Basenkapazität", d. h. der Differenz der zugesetzten und wiedergefundenen Lauge, ein.

Zur genaueren Charakterisierung der Beschaffenheit des Eiweißkörpers im Urin unseres Falles führte ich zunächst die folgenden orientierenden Vorproben aus. Dieselben sind teils im Laboratorium der inneren Abteilung des Jüdischen Krankenhauses, teils im chemischen Laboratorium des Krankenhauses Moabit ausgeführt. Für die Erlaubnis hierzu sowie für die weitgehende freundliche Unterweisung spreche ich hiermit Herrn Prof. *Martin Jacoby* meinen wärmsten Dank aus.

1. 5 ccm Urin + 0,1 ccm Essigsäure (10 proz. 5 mal verdünnt) + 0,9 H_2O erwärmt. Bei 57° Beginn der Trübung, bei 58° milchig, bei 60° dicke Milch, bei 75° Beginn der Flockung.

2. 5 ccm Urin + 1 ccm H_2O erwärmt. — Bei 57° opak, bei 61° undurchsichtig, bei 62° ist das Thermometer nicht mehr sichtbar, bei 100° nicht gelöst, nur geschrumpft.

3. 5 ccm Urin + 1 ccm 10 proz. Essigsäure gibt überhaupt keine Trübung.

4. 5 ccm Urin + 0,1 ccm 10 proz. Essigsäure trübt sich sehr bald, wird bei 57° dick milchig, schrumpft eher als ohne Säurezusatz, löst sich nicht beim Kochen. Das Filtrat trübt sich nicht beim Abkühlen.

5. 5 ccm Urin + 5 Tropfen 25 proz. HNO_3 gibt die für *Bence-Jones* typischen Reaktionen.

6. 5 ccm Urin + 1 ccm H_2O + 2 Tropfen 25 proz. HNO_3 gibt verlangsamte, atypische Reaktionen.

7. 5 ccm Urin + 5 ccm normalen Urins + 2 Tropfen 25 proz. HNO_3. Ebenso wie 6.

8. 5 ccm Urin + 4 Tropfen einer 25 proz. Sulfosalicylsäurelösung. Ebenso wie 5.

Also fand sich in dem Urin unseres Falles der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper mit den für diesen Eiweißkörper charakteristischen Reaktionen. Besonders fein reagiert dieser Körper auf die Sulfosalicylsäure, selbst da, wo alle anderen Reagentien versagen, so daß sie das Reagens der Wahl sein dürfte. Wie es sich zum qualitativen Nachweis bewährt hat,

[1]) *H. Th. Krieger*, Inaugural-Dissertation Straßburg 1899.

so auch als quantitatives Fällungsmittel zur Erzielung eines reinen *Bence-Jones*schen Niederschlages, der in H_2O löslich ist, so daß die Sulfosalicylsäure jedem anderen Fällungsmittel vorzuziehen ist.

Die quantitative Ausfällung des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers versuchte ich zuerst mit der Aussalzungsmethode nach *Magnus Levy*, während ich die Fällungsmethode mit Alkohol von vornherein verwarf, da es mir besonders daran lag, einen reinen, in H_2O löslichen Eiweißniederschlag zu erzielen, der mir für *Anaphylaxieversuche* dienen sollte. An zweiter Stelle traten Krystallisationsversuche mit dem isolierten *Bence-Jones*schen Eiweißkörper.

100 ccm Urin wurden mit 200 ccm in der Hitze gesättigter Ammoniumsulfatlösung versetzt, nachdem der Urin zuvor mit HNO_3 resp. Essigsäure genau neutralisiert war. Nach 48stündigem Stehen in der Kälte hatte sich ein flockiger, weißer Niederschlag gebildet, der mikroskopisch ein gleichmäßiges, amorphes Bild ergab. Es wurde der Niederschlag mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung gewaschen, getrocknet, in 100 ccm dest. Wassers aufgenommen, filtriert und mit 200 ccm gesättigter Ammonsulfatlösung gefällt. Nach 24stündigem Stehen wurde, da sich ein Niederschlag nicht gebildet hatte, tropfenweis 20 proz. Sulfosalicylsäurelösung hinzugefügt und über Nacht stehen gelassen. Ein Niederschlag wurde nicht erzielt. Die Flüssigkeit wurde nun langsam auf 51° erwärmt und nun bildete sich nach Zusatz von weiteren Mengen Sulfosalicylsäurelösung eine feine wolkige Trübung, dann Opacität der ganzen Flüssigkeit, schließlich milchige Trübung. Die Flüssigkeit wurde dem langsamen Erkalten und der Krystallisation überlassen.

In dem wie im obigen Vorversuch ausgeführten Hauptversuch erzielte ich erst nach Zusatz von Sulfosalicylsäure zu der Ammoniumsulfatlösung und Erhitzen auf 61° einen reinen weißen Niederschlag, der im mikroskopischen Bilde Globuliten und doppeltbrechende Nadeln zeigte. Der Niederschlag wurde gesammelt, getrocknet in H_2O suspendiert und mit KOH bis zur Lösung versetzt. Die Lösung wurde nun mit 10 proz. Essigsäure abgesättigt und filtriert. Es resultierte eine opake, gelbliche Flüssigkeit von schwach saurer Reaktion. Sie wurde nun genau neutralisiert und in der neutral reagierenden Flüssigkeit bildete sich ein geringer Eiweißniederschlag, der auf Zusatz von ca. 10 Tropfen 20 proz. Sulfosalicylsäure immer dichter wurde, das Filtrat wurde nun bis zur Eiweißfreiheit mit Sulfosalicylsäure gefällt.

Die so gewonnenen Niederschläge wurden nun vereinigt und in H_2O gelöst, doch nur in so viel als zur Sättigung notwendig war. Die Lösung war milchigtrübe, filtrierte klarer, jedoch wurde vollkommene Klarheit nicht erzielt. Diese Lösung trübte sich auf Zusatz von Sulfosalicylsäure in der Kälte, löste sich aber in der Hitze nicht wieder auf, sondern blieb opak und trübe. Die Trübung wurde beim Erkalten dichter. Die Filtrate reagierten auf Lackmus neutral. Nach 14tägigem Stehen im Eisschrank hatte sich ein feiner grau-weißer Bodensatz gebildet, der mikroskopisch feinste Nadeln, Kalkoxalat ähnliche Krystalle und kleine Globuliten zeigte. Er wurde der weiteren Krystallisation überlassen.

Aus den obigen Ausführungen ist zu ersehen wieviel Schwierigkeiten die Aussalzungsmethode bereitete und wie gering die Ausbeute an einem krystallinischen Niederschlag war. Wir versuchten nun die Sulfosalicylsäure zur quantitativen Fällung zu benutzen, da uns dieses Reagens immer wieder als Retter in der Not gedient hatte.



650 ccm trüber (reichlich bakterienhaltiger) Urin, von schwach alkalischer Reaktion, ergab bei einem Vorversuch mit einigen Tropfen einer 20 proz. Sulfosalicylsäurelösung versetzt einen schweren, rein weißen Niederschlag schon in der Kälte, er verdichtete sich bei Temperaturen von 40—75°, löste sich prompt bei annähernd 100°, fiel in schweren Massen beim Kühlen unter dem Wasserstrahl wieder aus. Hauptversuch: Der Urin wurde filtriert, auf 40—41° erwärmt, mit ca. 60 ccm 20 proz. Sulfosalicylsäurelösung quantitativ ausgefällt, der Niederschlag gesammelt.

Hier will ich noch einschalten, daß dieser Urin vom 17. X. 1921 merkwürdigerweise die Reaktionen nach der Tabelle von *Magnus Levy* und *Gruttevink* und *de Graaff* nicht ergab. Er war nach Zusatz von Essigsäure nicht zu charakterisieren, ebenso nicht mit Salpetersäure, er gab jedoch eine typische Reaktion ohne jeden Säurezusatz, doch ausschlaggebend war die Reaktion mit Sulfosalicylsäure. Der Niederschlag war dick, weiß, amorph. Er wurde mit H_2O aufgenommen, so daß eine dicke, milchige Emulsion resultierte. Diese Eiweißmilch gab die charakteristischen Reaktionen des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers.

Sie diente mir zu einigen *Anaphylaxieversuchen.*

Drei Meerschweinchen wurden injiziert, alle subcutan in die Bauchhaut, 8. XII. 1921.

Nr. I. 290 g schwer, erhält 0,02 g *Bence-Jones*sche Eiweißkörper-Emulsion in 2 ccm dest. H_2O gelöst.

Nr. II. 300 g schwer, erhält 1 ccm *Bence-Jones*schen Urin des Pat. M., der nach Esbach 20 proz. *Bence-Jones* aufwies.

Nr. III. Kontrolltier 190 g schwer, erhält 2 ccm normalen, eiweißfreien Urin. 29. XII. Reinjektion der 3 Tiere intravenös in die Jugularvene.

Nr. I erhält 0,02 g *Bence-Jones* Eiweißkörper-Emulsion in 1 ccm physiol. NaCl gelöst. Bald nach der Injektion Schock, schlechte Atmung, das Tier erholt sich jedoch nach ca. 5 Minuten, atmet tiefer, hebt schon den Kopf, macht Kriechbewegungen. Temperatur nach 5 Minuten gemessen zeigt 30,6—30,7, bleibt so niedrig. Um 4 Uhr Tod. Die Sektion zeigt einen für anaphylaktischen Schock charakteristischen Lungenbefund.

Nr. II. erhält 0,02 g *Bence-Jones*sche Eiweißkörper-Emulsion in 1 ccm physiol. NaCl. Das Tier bleibt munter, zeigt keinerlei krankhafte Erscheinungen, die Temperatur zeigt 38,5.

Nr. III erhält 0,02 g *Bence-Jones*sche Eiweißkörper-Emulsion in 1 ccm physiol. NaCl (es erhält jedoch aus äußeren Gründen weniger als 1 ccm). Es bleibt munter.

Wenn wir diese Ergebnisse betrachten, so mag es vielleicht befremdend erscheinen, daß Tier 2 nicht ebenso wie Tier 1 typische anaphylaktische Erscheinungen zeigte. Doch ruft, wie es auch Experimente von *Taylor* und *Miller*[1]) bestätigen, der native *Bence-Jones*sche Urin nur leichte Sensibilisierung hervor, während das *isolierte Protein* imstande ist, in weit stärkerem Maße Sensibilisierung hervorzurufen. Nach *Taylor* und *Miller* ist in dem nativen *Bence-Jones*-Urin irgendein Faktor, der der Sensibilisierungskraft des *Bence-Jones*schen Proteins hinderlich im Wege steht, während der sensibilisierende Faktor bei 55° thermostabil zu sein scheint. Dieser Hitzegrad ist bei der Gewinnung des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers angewandt worden.

1) *Taylor* und *Miller*, Journ. of Biol. Chem. **25**, Nr. 2.



Soweit die *chemische* Seite des Falles. Was aber nun die rein *klinische* Seite des Falles anbetrifft, so ist der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper bisher vorwiegend beim „*multiplen Myelom*“ gefunden worden. Er hat infolgedessen für die Diagnose des „multiplen Myeloms“ eine besondere Bedeutung gewonnen. Bei der Sektion des bekannten (1899) von *Kahler* beschriebenen Falles wurden Wucherungen im Rumpfskelett und Knochenmark, in den verschiedensten Organen, sowie in der Muskulatur gefunden, die als Rundzellensarkome oder multiple Myelome gedeutet wurden. Seitdem sind viele Fälle solcher Art in der Literatur beschrieben. Völlig geklärt ist jedoch das Krankheitsbild noch heute nicht. So ist schon die Stellung des Myeloms gegenüber den Systemaffektionen der blutbildenden Organe noch nicht ganz geklärt. Nach *Naegeli* liegt eine Systemaffektion des Knochenmarks vor. Differentialdiagnostisch kommt gegenüber den multiplen Myelomen vor allem die metastatische Knochenmarkscarcinose[1]) in Betracht. Bei dieser kann man unter anderem das typische Reizungsblutbild mit Myelocytose, mit oder ohne Leukocytose, erheblicher Anämie des erythrocytären Systems mit Polychromasie und Anisocytose finden. Als wertvolles differentialdiagnostisches Symptom kommt hierbei aber in Betracht, daß bei der metastatischen Knochenmarkscarcinose der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper meist negativ ist oder wenigstens selten vorkommt. In bezug auf die klinischen Äußerungen ist es bei der Reichhaltigkeit des ausgeprägten klinischen Symptomenkomplexes mit seinen Skelettschmerzen oder Kopfschmerzen (Lokalisation der Neubildungen in den Schädelknochen), Deformitäten der Knochen infolge abnormer Brüchigkeit, Beeinträchtigung lebenswichtiger Organe, wie der Lungen, des Herzens, der Nieren, Druckerscheinungen von seiten des Nervensystems bis zur Paraplegie, mit seiner Anämie bzw. Kachexie meist sehr leicht die Diagnose „multipe Myelome“ zu stellen. Sehr schwer dagegen ist es in Fällen, deren Verlauf ein protrahierter oder latenter ist und Myelome nur zufällig bei der Sektion entdeckt werden. Besonders interessant ist nach dieser Richtung ein von *H. Bloch*[2]) beschriebener Fall:

Hier war die Diagnose „Multiples Myelom“ auf den Befund des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers im Urin gestellt worden. Nach Jahren wurden die behandelnden Ärzte in der Diagnosenstellung schwankend, da dieses alleinige Symptom, der *Bonce-Jones*sche Eiweißkörper im Urin, geschwunden war, dagegen der Urin jetzt einen Eiweißgehalt von $12^0/_{00}$ aufwies. Es wurde daher Bleiniere, Amyloidniere, chron. Nephritis diagnostiziert. Nach zweijähriger Krankheitsdauer traten heftige Knochenschmerzen auf, Druckempfindlichkeit der Rippen, Erbrechen usw. In diesem Stadium zeigte auch das Röntgenbild einige Schattenaufhellungen, die als lokaler Kalkschwund angesprochen wurden. Zuletzt wies der Urin neben

[1]) Dissertation *A. Perlmann*, Königsberg 1921.

[2]) Fol haematol. 1919.



20‰ *Bence-Jones* auch Aceton auf. Die Autopsie wurde nicht bewilligt, die Sektion einer Rippe wies makroskopisch keine Veränderungen auf, zeigte jedoch nach Härtung im Mark eine Anzahl verstreuter, erbsengroßer Knoten von weißlicher Farbe.

Unser Fall wies keine charakteristischen klinischen Symptome auf. Es waren periodisch auftretende, geringe Schmerzen in der Lendengegend vorausgegangen, die der Patient als kolikartig bezeichnete. Die jetzige Erkrankung hatte mit ruckartig stechenden Schmerzen im Kreuz begonnen. Im Krankenhause selbst wurden Schmerzen in der Herzgegend geklagt, allgemeine Mattigkeit und Schwächegefühl. Das Blutbild mit seinen 6% Myelocyten konnte ein Reizblutbild genannt werden. Trotz striktester Einhaltung von Bettruhe klagte Patient nach einem Monat über heftigste Atemnot und Brustschmerzen, die kamen und gingen. Die Rippen des vorderen Brustkorbes und das Sternum zeigten Spontanschmerz und waren auf Druck empfindlich. Patient klagte über ein Gefühl des Benommenseins; stechende Schmerzen in Hüften und Kreuz störten seine Nachtruhe. Das Blutbild zeigte einen Monat nach der Entlassung außer einer Lymphocytose keinen pathologischen Befund. Der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper betrug 20‰ Esbach.

Hinsichtlich der Pathogenese definierte *Rustitzky*[1]) zur Zeit die Myelome als hyperplastische Knochenmarkswucherungen. Während *Zahn* sie als „myelogene Pseudoleukämie", *Lubarsch* als eine besondere Lokalisation der Pseudoleukämie, und zwar als medulläre Abart hinstellte, wies *Askanazy*[2]) darauf hin, daß der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper als Ausdruck einer Affektion des Knochenmarks auch bei Leukämie vorkommt. Der Beweis dafür wird erbracht durch die Sektion eines Falles der Königsberger Med. Klinik[3]). Der Fall wies große hyperplastische Tumoren der Glandulae mesent., retroperitoneal. iliacae auf, außerdem lymphoide Hyperplasie des Knochenmarks, Schwellung der Zungenfollikel, im Knochenmark prävalierten die kleinen Lymphocyten, ebenso enthielt die Milz nur kleine Lymphocyten, die Leber zeigte Infiltration mit Lymphocyten, die sich zu größeren Lymphomen zusammenlagerten. Anatomische Diagnose: Leucaemia lymphatica. *Pappenheim* nennt die Myelome „Sarkoide Leukämien", da auch er den *Bence-Jones*schen Eiweißkörper bei Leukämien nachgewiesen hat. Auch sind neuerdings Fälle von Leukämie und Pseudoleukämie mit Beteiligung der Lymphdrüsen und des Knochenmarks veröffentlicht worden, in deren Verlauf Spontanfrakturen aufgetreten sind und gleichzeitig der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper im Urin nachweisbar war.

[1]) Spez. Pathol. und Therapie inn. Krankh. **48—53**, 285. 1915.
[2]) Dtsch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 31.
[3]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **68**, 45.



Pappenheim sieht in der Bildung von multiplen Myelomen eine Symptomerkrankung des hämatopoetischen Apparates aleukämischer Natur, die gewöhnlich auf das Knochenmark beschränkt ist. Indessen tritt sie auch in anderen Organen des hämatopoetischen Apparates auf, wie in der Milz, den Lymphdrüsen, der Leber, den Ovarien, Meningen, Tonsillen usw. *Fitz* fand den *Bence-Jones*schen Eiweißkörper im Urin bei Myxödem, *Coriat*[1]) im Pleuraexsudat bei einer Korsakowpsychose. *Taylor, Miller* und *Sweet*[2]) beschrieben einen hierher gehörigen Autopsiebefund, bei dem der der Blase entnommene *Urin* das *Herzblut* und die *Pleuraflüssigkeit* den *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers enthielten. Aus diesem Befund schließen die obigen Autoren, daß der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper frei im Körper zirkuliere. In diesem Sinne ist die von *Bloch* im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis[3]) beschriebene mit Röringer Elastolyse einhergehende *Bence-Jones*sche Dermabitis aufzufassen. Der Verfasser selbst leitet die eigenartige Degeneration des elastischen Gewebes von toxischen Einflüssen des im Körper kreisenden *Bence-Jones*schen Eiweißes her. *Decastello*[4]) wies nach, daß in der Mehrzahl der Fälle die *Bence-Jones*sche Proteinurie mit oft schweren Nierenveränderungen einhergeht. Im Gegensatz hierzu beschreibt *Jellineck*[5]) einen Fall, der klinisch mit Sicherheit als „multiples Myelom" anzusprechen war, während der Urin den *Bence-Jones*schen Eiweißkörper vermissen ließ. Auch wies das Blutbild dieses Falles keinerlei pathologische Veränderungen auf, während das Röntgenbild — erhoben von *Kienböck* — für „multiple Myelome" sprach. Der Schädel wies linsen- bis kirschgroße Aufhellungsherde auf, ebenso Thorax, Rippen und Scapulae. Form und Konfiguration der Herde erwiesen sich identisch mit den klinischen Beobachtungen.

Daß Nierenveränderungen resp. Schädigungen das Erscheinen des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers im Urin bedingen, ersehen wir aus interessanten Versuchen von *Taylor, Miller* und *Sweet.* Sie injizierten Hunden subcutan und intravenös beträchtliche Mengen des isolierten *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers ohne eine Ausscheidung im Urin wiederzufinden. Sie schädigten nun die Tiere durch Urannitrat und injizierten ihnen alsdann *Bence-Jones*schen Eiweißkörper, worauf sie prompt im Urin die für den *Bence-Jones*schen Eiweißkörper charakteristischen Reaktionen erhielten. Die Tiere hatten demnach nach eingetretener Schädigung der Nieren durch Urannitrat erst die Fähigkeit zur Ausscheidung des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers gewonnen. Dies

---

[1]) Americ. Journ. of the med. science 1898.
[2]) Journ. of biol. chem. **29**, Nr. 3, S. 425.
[3]) *Bruno Bloch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **99**, 1910.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. **67** u. **68**.
[5]) Virchows Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. 1904, S. 177.

verdient für die vorliegende Frage und vielleicht in besonderem Grade für die Frage der Intermittenz der Ausscheidung volle Beachtung.

Was die Herkunft des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers betrifft, so halten die meisten Autoren ihn für ein spezifisches Ausscheidungsprodukt der Tumorzellen der Myelome. In diesem Falle wäre anzunehmen, daß wir den *Bence-Jones*schen Eiweißkörper im kranken Knochenmark, d. h. im Tumor, wiederfinden müßten. *Reach*[1]) erhielt jedoch trotz eingehender Untersuchungen kein positives Resultat. Er fand den *Bence-Jones*schen Eiweißkörper nur in der Milz, die ein lymphoides Neoplasma aufwies, ähnlich denen, die im Knochenmark gefunden worden waren. Ebenso gelang es *Hopkins* und *Savory*[2]) nicht den *Bence-Jones*schen Eiweißkörper im Knochenmark zu finden. Andere Autoren halten den *Bence-Jones*schen Eiweißkörper für ein Zwischenprodukt in der Synthese des gewöhnlichen Eiweißkörpers, dessen Vollendung durch die Abwesenheit bestimmter Bedingungen gestört worden ist. Eine solche Auffassung wird bis zu einem gewissen Grade durch die komplementbindenden Eigenschaften des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers durch das *Massini*sche Experiment bestätigt. *Voit* glaubt an eine Relation zwischen dem zugeführten Nahrungseiweiß und dem ausgeschiedenen *Bence-Jones*schen Eiweißkörper. Er schlug daher vor, den Patienten eiweißfrei zu ernähren und dann den Urin auf den *Bence-Jones*schen Eiweißkörper zu prüfen. *Magnus Levy*, *Hopkins* u. a. sehen die Ausscheidung des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers als den Ausdruck einer Störung des intermediären Eiweißstoffwechsels an. Vielleicht sind aber auch — nach den oben mitgeteilten Experimenten — renale Faktoren mit zu berücksichtigen. Der Autopsiebefund *Taylor*, *Miller* und *Sweet*s würde die Bildung des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers im Knochenmark des Körpers in toto wahrscheinlich machen, von wo aus er durch das Blut ausgeschwemmt frei im Körper zirkulierte.

Welcher Art auch immer die Herkunft des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers sein möge, so viel steht fest, daß bis jetzt noch keine Fälle bekannt geworden sind, bei denen autoptisch multiple Tumoren des Knochenmarks festgestellt und der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper in vivo vermißt worden wären. Umgekehrt schließt aber das Fehlen des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers im Urin durchaus nicht die Diagnose „multiple Myelome" aus. Dies bestätigt sowohl der Fall *Bloch*[3]), bei dem der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper für eine Pause von 2 Jahren im Urin des Patienten nicht nachweisbar war, wie auch unser Fall, bei dem der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper temporär in einer Modifikation vorhanden war, der ihn schwer charakterisierbar gemacht hatte.

[1]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1905.
[2]) Journ. of physiol. 1911, S. 189.
[3]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1911, Nr. 29.

(Aus der Medizinischen Abteilung des städtischen Hospitals zu Allerheiligen, Breslau [Primärarzt Professor Dr. *Ercklentz*].)

Ein Beitrag zur Thrombocytenfrage.

Von

Dr. Walther Steinbrinck.

Dem Primärarzt der Abteilung, Herrn Prof. Dr. *Ercklentz*, zu seinem 50. Geburtstag (22. März 1922) gewidmet.

Mit 3 Kurven im Text.

(Eingegangen am 1. April 1922.)

Unsere Kenntnisse über das Zustandekommen der als hämorrhagischen Diathesen bekannten Krankheitszustände (d. h. solche, die mit Blutungen der Haut und Schleimhaut ohne erkennbare, äußere Ursache einhergehen) sind noch recht lückenhaft. Gegenüber der Hämophilie stellt die hämorrhagische Diathese nur einen Symptomenkomplex dar und umfaßt eine ganze Reihe von Krankheitsbildern. Man hatte sich bemüht, von verschiedenen Gesichtspunkten aus durch systematische Einteilung und Gruppierung Ordnung und Übersichtlichkeit zu bringen *[Frank*[2]), *Glanzmann*[3]), *Klinger*[4]), *Fonio*[5]), *Pfaundler* und *Seht*[7]) und *Morawitz*[6])*]*. Eine genauere Zusammenstellung findet sich bei *W. Schultz*[1]). *E. Frank*[8]) gebührt das Verdienst, neue Anregung auf diesem Gebiet gebracht zu haben. Er hat auf die vorher kaum beachteten Beobachtungen der französischen Autoren *Denys* und *Hayem* hingewiesen und auf Grund eigener Untersuchungen ihre Lehre bestätigt und erweitert, indem er scharf aus der verwirrenden Fülle das Bild der „essentiellen Thrombopenie" abtrennte.

Im allgemeinen klinischen Bilde treten hauptsächlich folgende Erscheinungen in den Vordergrund: Jugendliche Individuen, in deren Familie sich keine auffallende Neigung zu Blutungen gezeigt hatte, erkranken an Epistaxis, Blutungen aus dem Zahnfleisch und der Magen- und Darmschleimhaut; bei weiblichen Individuen kommt es zu Menorrhagien, außerdem zeigt sich eine ausgesprochene Vulnerabilität der Haut, indem schon auf leichteste Traumen sich Purpuraflecke entwickeln können. Der ganze Symptomenkomplex kann in mehreren aufeinanderfolgenden Attacken verlaufen, manchmal sogar in einer gleichsam kontinuierlichen Form zum Tode führen.



Im besonderen ist sie gekennzeichnet

1. durch starke Verminderung der Thrombocyten, die oft abnorme Größe aufweisen (*Denys*, *Hayem*, *Frank*). Dieser Befund tritt bei der intermittierenden Form besonders im Anfall in den Vordergrund, während im freien Intervall die Thrombocytenzahl wieder zunehmen kann.

2. In reinen Formen durch Fehlen anatomischer Veränderungen der roten und weißen Blutkörperchen.

3. In schweren Fällen durch einen positiven Ausfall des *Rumpel-Leede*schen Stauungsversuchs, des *Heess*schen „capillary resistance test", die *Koch*sche Nadelprobe und die *Hecht*sche Probe.

4. Verlängerte Blutungszeit (*Duke*).

5. Normale Gerinnungszeit in vitro (*Denys* und *Hayem*).

6. Irretractilität des Blutkuchens (*Hayem*).

Nach den Vorstellungen von *Hayem*, *Frank* und *Kaznelson*[11]) soll es an den dünnwandigen und zarten Gefäßen bei Patienten dieser Art auf geringste Traumen hin zu Einrissen der Capillaren kommen. Die Thrombocyten als wichtiger Bestandteil des normalen Blutes sollen nun physiologischerweise die Aufgabe haben, diese Risse zu verkleben und dadurch den Blutaustritt in das Gewebe zu verhindern. Vermindert sich ihre Zahl, so wäre der Anlaß zur Diathese gegeben, sinken sie unter den kritischen Wert von 30 000, so treten die unter 3. genannten Symptome auf. Blutungszeit und Gerinnungszeit sind scharf zu trennen. Die Blutungen verdanken dem Fehlen der Thrombocyten ihre Intensität. Ein jeder Thrombus ist zunächst nichts anderes als ein Konglomerat von Plättchen, erst allmählich setzen sich Fibrinfäden und Leukocyten ab. Nach *Hayem* sind die Thrombocyten auch die Ursache für die genügende Festigkeit des Thrombus. Als Maß dafür in vitro kommt daher die Intensität und Schnelligkeit der Retraktion des Blutkuchens in Frage. Ohne auf die noch umstrittene und komplizierte Frage der Blutgerinnung einzugehen, scheint doch die normale Gerinnungszeit in vitro uns zu zeigen, daß die physikalisch-chemischen (oder fermentativen) Faktoren der Gerinnung intakt sind. Die Thrombocyten spielen hier nur eine indifferente und vertretbare Rolle einer thromboplastischen Substanz, „sie sind unter physiologischen Verhältnissen durch ihre Anwesenheit nur der agent provocateur der Gerinnung".

Äußerst zahlreiche klinische Beobachtungen zeigen einen derart vollkommenen Parallelismus zwischen Blutungstendenz und Thrombocyten in den verschiedenartigsten Fällen, daß eine Erklärung ihres kausalen Zusammenhanges zunächst in hohem Grade wahrscheinlich scheint. Selbstverständlich ist die Blutstillung sehr komplexer Natur und die genügende Thrombocytenmenge nur *eine* Bedingung — so hat auch neuerdings *Frank* seine ursprüngliche Auffassung etwas modifizieren müssen.

Was die Abstammung der Thrombocyten betrifft, so stehen sich im allgemeinen zwei Ansichten gegenüber. 1. Die Plättchenkerntheorie *Schillings*[9]) und 2. die Megakaryocytentheorie *Wrights*[10]). Auf beide komme ich später zurück. Die letztere halten *Frank*, *Kaznelson* und mit ihnen viele andere namhafte Autoren für erwiesen. Auch über die Ursache der Thrombopenie stehen sich zwei Ansichten gegenüber. Sie kann bedingt sein 1. durch mangelhafte Bildung, d. h. durch Insuffizienz der Thrombocytenbildungsstätten, nach *Frank* also der Megakaryocyten und zwar durch splenogene Myelotoxikose, die sich zunächst nur an diesen Knochenmarkselementen äußert. Ähnlich *Glanzman* und andere. 2. Aber durch vermehrte Zerstörung. Eine Auffassung wie sie *Kaznelson* vertritt. Er bezeichnet daher das Krankheitsbild als thrombolytische Purpura. K. fand nämlich in Fällen von Thrombopenie einerseits keine Verminderung der Megakaryocyten im Knochenmark (ebenso *Foerster*[25]), ja sogar eine ganz beträchtliche Vermehrung; andererseits häufig einen Milztumor, wie er glaubte, als Ausdruck einer Hyperfunktion des Milzapparates, in dem wahrscheinlich die Thrombocyten im erhöhten Maße ihren Untergang finden. Es gelang ihm durch Milzexstirpation in 3 Fällen die Thrombopenie zu heilen oder doch zu bessern und zwar um so mehr, je größer der Milztumor vor der Operation gewesen war. In diesen Milzen fand er reichlich Riesenzellembolien und reichlich Thrombocyten. Diese Befunde sowie die rapide Regeneration der Thrombocyten (Plättchenkrise) nach der Operation und der Nachweis von Blutplättchen abschnürenden Riesenzellen im strömenden Blut sind ihm ein Beweis, daß im Knochenmark genügend Riesenzellen vorhanden sein müssen und scheinen ihm unvereinbar mit einer Schädigung der Thrombocytenmutterzellen. „Die Analogie zwischen dem hämolytischen Ikterus und der thrombolytischen Purpura geht sogar nicht bis in kleine Details.“ Der Milzapparat hat hier wie da die gleiche Bedeutung.

Ihm folgten bald andere Autoren. Zunächst *E. Beneke*[12]), dann *Ehrenberg*[13]) und *Eylenburg*[14]) mit je einem und *R. Schmidt*[15]) mit 2 Fällen. In allen darauf untersuchten Milzen wurden auffallend viel Thrombocyten gefunden. *Eppinger*[16]) ließ die Milzexstirpation bei einem Fall von Aleukie ausführen ohne jeden Erfolg.

Die Erfahrungen über den Einfluß der Milzexstirpation auf das Blut zeigten, daß nach diesem Eingriff regelmäßig eine rasche Zunahme der Blutelemente zustande kommt, die besonders dann sehr auffällig ist, wenn vorher eine erhebliche Verminderung des einen oder anderen Formelementes bestanden hatte. *Frank* glaubte, die Wirksamkeit der Milzexstirpation auf den Wegfall einer physiologischen Hemmungswirkung der in diesem Organ vorhandenen reticulo-endothelialen Zellen auf die im Knochenmark gelegenen Stammzellen im allgemeinen und die Mutterzellen der Thrombocyten im besonderen annehmen zu dürfen.



Von diesen Gedanken ausgehend, wurde in der Breslauer Universitätsklinik die Milzexstirpation ausgeführt („Im Milzausstrich wimmelt es von Thrombocyten").

Es sind also bisher insgesamt 9 derartige Fälle beschrieben worden (ausschließlich des *Eppinger*schen Falles). Sie alle verliefen gewissermaßen typisch. In allen Fällen ging die Zahl der Thrombocyten unmittelbar nach der Operation krisenartig in die Höhe, oft weit über die normalen Werte, ja bis $1^1/_4$ Millionen. Dabei verschwand die hämorrhagische Diathese und mit ihr die einzelnen Symptome mit einem Schlage. Dieser Erfolg hält Monate und Jahre an, doch zeigt es sich, daß die Zunahme der Thrombocyten nach der Milzexstirpation nur vorübergehend ist (nach *Kaznelson* vielleicht durch vikariierendes Eintreten des übrigen reticulo-endothelialen Apparates). Aber selbst, wenn die Plättchenzahl nach anfänglichem Anstieg wieder sehr weitgehend, ja sogar bis unter den kritischen Wert von 30 000 gesunken war, hörten die Spontanblutungen auf und die Blutungsbereitschaft stellt sich nicht oder nur in geringerem Maße wieder ein, als vor der Operation. Nach *Minkowski*[2]) tritt die gesteigerte Produktion *jener* Blutelemente nach der Operation am auffallendsten hervor, deren Zahl vor der Operation am meisten verringert war. Da nun bei der Mehrzahl der operierten Fälle die R.-Zahlen ebenfalls mehr oder weniger vermindert waren, zeigte sich eine mehr oder weniger deutliche Normoblastose und vielfach eine Leukocytose.

Diesen oben angeführten Beobachtungen möchte ich eine weitere hinzufügen, die deswegen besonderes Interesse verdient, weil sie ganz atypisch verlief und daher bisher einzig dasteht. Schon früher gab die Beobachtung unserer kleinen Kranken Veranlassung zu einer Revision der Pathogenese der „essentiellen Thrombopenie". Der Fall wurde damals von Herrn Dr. *Pagel*[17]) in seiner Dissertation „Besteht die Auffassung des Krankheitsbildes der Purpura haemorrhagica, besonders des idiopathischen Morbus maculosus Werlhofi als essentielle Thrombopenie zu Recht?" ausführlich beschrieben. Ich lasse die damalige Krankengeschichte kurz folgen.

Es handelte sich um ein damals 3jähriges Mädchen. Familienanamnese o. B. Erste Entwicklung bis zum 2. Lebensjahre gut, dann traten zum ersten Male stärkere rachitische Erscheinungen auf (auf ihre Wichtigkeit machte schon der Franzose *Marfan* aufmerksam), im Mai 1919 (etwa $2^1/_2$ Jahr alt) begann die jetzige Erkrankung mit blaßroten, stecknadelkopfgroßen Flecken über beiden Augen und bald darauf mit Auftreten zahlreicher, regellos am ganzen Körper verteilter, teils blaßroter, teils tiefblauer Flecken auf. Das Kind wurde daraufhin längere Zeit in der Universitätskinderklinik (Professor Dr. *Stolte*) behandelt. Es bot Zeichen alter Rachitis, sonst das typische Bild eines idiopathischen Morbus maculosus Werlhofi mit anfangs täglichen kleinen und großen Haut- und Schleimhautblutungen und hochgradiger Thrombopenie. Die eingeleitete Behandlung anfangs mit Bluttransfusionen. Clauden per os, Aolan und schließlich unter Anleitung von Herrn Professor *Frank* mit mütterlichen Blutplättchenaufschwemmungen blieb völlig ohne



Erfolg. Die Plättchenzahlen schwankten zwischen 1300 und 18 000. Gelegentlich wurde die Milz fühlbar. Die Entlassung erfolgte auf Wunsch der Mutter. 10 Monate später nach erneuten, starken Blutungen kam das Kind in unserer Abteilung zur Aufnahme. Der Befund war im großen und ganzen der gleiche. Ein echter Werlhof mit sekundärer Anämie. Im Blutbild häufig Zeichen einer Regeneration der R., zuletzt eine deutliche Lymphocytose (vielleicht im Sinne einer Myelotoxikose *Frank*). Die anfänglich deutliche Thrombopenie (34 000) verschlimmerte sich zu völligem Plättchenschwund. Die tägliche Behandlung mit Kalktabletten, Lebertran und Eisentinktur war insofern erfolgreich, als nach der Entlassung und auch späterhin trotz Fehlens der Thr. eine ganz auffallende Besserung des Allgemeinbefindens und fast vollständiges Aufhören der Spontanblutungen eintrat und nur ganz vereinzelte Petechien und Suffusionen sichtbar waren.

Die dauernden Gaben von Calcium chlorat. und Lebertran scheinen zur Gefäßdichtung beigetragen zu haben. (Über die gefäßdichtende Wirkung des Ca. haben *Chiari* und *Januschke* eingehende Versuche angestellt. *Schabbad* zeigte, daß Lebertran die Kalkretention wesentlich erhöht und zwar ganz besonders bei Rachitikern). Übersieht man das oben beschriebene Krankheitsbild, so erkennt man deutlich, daß beim idiopathischen Werlhof zum Entstehen der Blutungen Gefäßwandschädigungen vorhanden sein müssen. Sind die Gefäße dicht, so treten trotz Thrombopenie keine Haut- oder Schleimhautblutungen auf. Herr *Pagel* zog daraus den Schluß, daß die Thrombopenie wohl zuweilen eine hervorragende Rolle spielt, aber nicht allein das ausschlaggebende, pathogenetische Moment darstellt. Gefäßwandschäden *und* Plättchenmangel charakterisieren mindestens in gleichem Maße das Krankheitsbild des idiopathischen Morbus maculosus Werlhofi.

Fast 1 Jahr blieb das Kind relativ gesund. Ende Juli 1921 traten wiederum leichte Blutungen auf, verschwanden aber wieder während einer Maserninfektion (vgl. *Glanzmann*, der gegensätzliche Beobachtungen machte). Am 11. VIII. 1921 erneutes Auftreten von flächenhaften Blutungen, langdauerndem Nasenbluten und heftigem Bluterbrechen.

Befund bei der Wiederaufnahme: Erheblich größer und kräftiger als bei der letzten Untersuchung. Gewicht 18 kg. Guter Ernährungszustand, gesunde Gesichtsfarbe, gut durchblutete Schleimhäute. Am ganzen Körper zahlreiche, kleinfleckige und flächenhafte Hautblutungen, ebenso an der Mundschleimhaut, an den Nasenlöchern Blutkrusten. Die inneren Organe o. B., insbesondere ist die Milz nicht zu fühlen. Hgb. 55%, R. 2,84, L. 24 900, Thr. ganz vereinzelt. Im roten Blutbild Zeichen frischer, sekundärer Anämie. Blutungszeit nach 12 Minuten noch $^1/_3$ Tropfengröße, nach 15 Minuten $^1/_4$ Tropfengröße. Gerinnungszeit 1 Minute 30 Sekunden — 5 Min. Retraktion nach 24 Stunden nur angedeutet. Resistenz 0,45 — 0,33. Rumpel-Leede nicht deutlich (genaue Untersuchung des Blutes der Mutter hatte völlig normalen Befund ergeben, insbesondere keinerlei Zeichen einer gleichartigen Bluterkrankung, nur hatte die etwas zarte Frau geringe Zeichen einer alten Rachitis).

Bei der gleichen Behandlung wie vorher mit Kalk und Lebertran trat für 13 Tage eine ganz erhebliche Besserung ein. Die Blutungen standen vollkommen, neue Haut- oder Schleimhautblutungen traten nicht auf. Am 25. VIII. plötzlich profuses Nasenbluten und Bluterbrechen, das zunächst auf Bluttransfusion (*Duke*)



stand, dann aber am 29. VIII. sich wiederholte. Hgb. 15%, R. 1,77, L. 12 100, Thr. 700!! Im weißen Blutbild deutliche Linksverschiebung und deutliche Regeneration der R. Dieser bedrohlichen Blutungen wegen schlug ich der Mutter auf Grund der beschriebenen Erfolge die Milzexstirpation als Versuch vor. Sie erklärte sich damit für den Fall einer weiteren Blutung einverstanden. Das Kind erholte sich in den folgenden Tagen sichtlich. 3. IX. nachts und morgens erneutes Blutbrechen und Nasenbluten. Es erfolgte Verlegung nach der chirurgischen Abteilung zur Milzexstirpation. Hier wie in den übrigen Fällen trat bei der Operation unerwarteterweise kein stärkerer Blutverlust ein. (Blutbefund siehe Kurve.)

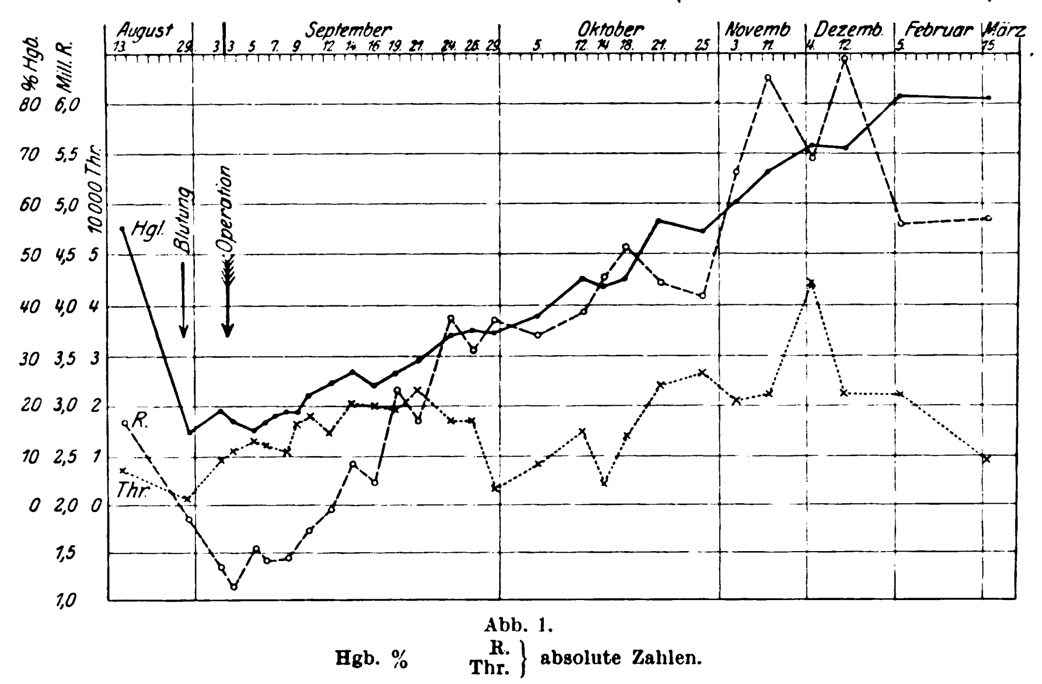


Abb. 1.

Hgb. % $\left.\begin{matrix}\text{R.}\\\text{Thr.}\end{matrix}\right\}$ absolute Zahlen.

Über den Erfolg der Behandlung berichtete Herr Oberarzt *Hauke* in der medizinischen Sektion der Schles. Ges. f. vaterl. Kultur. Die Milzexstirpation hatte sofortiges Aufhören der Blutungen zur Folge. Schnelle Erholung. Es trat aber fast keine Erhöhung der Thr.-Zahlen ein. Diese betrugen nach der Operation 8000, am nächsten Tag 10 000. Dauernde Kontrolle durch Wochen ergibt Werte zwischen 10—18 000. Viele der Thr. waren allerdings auffallend groß und zeigten die von *Glanzmann* und *Degkwitz*[24]) erwähnten Zeichen der Unreife. Im Pulpaausstrichpräparat der etwas vergrößerten Milz finden sich nur ganz vereinzelte Thr. Der geringe Plättchenanstieg nach der Operation entspricht nicht der Regel, ebenso die nur vereinzelt in der Milz nachzuweisenden Thr. 9 Wochen post operationem sehr gutes Befinden, keine Spontanblutungen, nach gröberen Traumen noch Sugillationen. Stauungsversuch +, Blutungszeit 41 Minuten. In der Folgezeit wurde das Kind von mir dauernd weiter beobachtet. Am 12. XI. Hgb. 62, R. 6,74, L. 11 300, Thr. 19 226 (1000 : 2,6). Viel Riesen-Thr. Am 22. XI. L. 43 300 (leichte Wundeiterung). 4. XII. Nach Sturz auf das Gesäß dreimarkstückgroßer blauer Fleck. Hgb. 71, R. 5,5, L. 26 400, Thr. 44 000 (1000 : 8). Mittelgroß, rund. Im Ausstrichpräparat findet sich eine große Zelle, die durchaus den bisher veröffentlichten Bildern von Megakaryocyten im strömenden Blut gleicht. Gerinnungszeit normal, Blutungszeit $5^1/_2$ Minuten. Rumpel-Leede schwach positiv. Retraktion nach 24 Stunden nur angedeutet. 5. II. 1922 wenige Tage vorher ganz leichtes

Nasenbluten und Auftreten vereinzelter Petechien an den Händen, sonst gutes Allgemeinbefinden. Hgb. 81%, R. 4,8, L. 5080, Thr. 4800 (1000 : 1). Blutungszeit stark verlängert, sonst derselbe Befund wie oben.

Das Aufhören der Blutungen nach der Operation erklärt sich einfach, wenn man von der Annahme ausgeht, daß die Hämorrhagien Folge des Plättchenmangels sind, und daß infolge des Eingriffs eine knochenmarkshemmende Hormonquelle bzw. eine Plättchenzerstörungsstätte eliminiert wurde. Für unseren Fall können wir diese Deutungsversuche nicht unbedingt annehmen.

Zu der ersten Frage: Hämorrhagien Folge des Plättchenmangels haben viele Autoren Stellung genommen, vor allem *Klinger*, *Katsch*[13]), *Pagel* und neuerdings *Dünner*. Bei der Diskussion zu dem Vortrag von *Hauke* brachte *Brieger* an Hand einiger Beobachtungen den Nachweis, daß sehr häufig hochgradige Unterschiede zwischen hämorrhagischer Diathese und Plättchenmangel bestehen; er fand nämlich relativ zahlreiche Plättchen und schwere Hämorrhagien und umgekehrt. Einen anderen selbst beobachteten Fall möchte ich hier erwähnen:

Eine 65jährige Frau, die wegen Pulsus irregularis perpetuus mit schwerer Herzinsufficienz bei uns eingeliefert wurde, litt schon seit der Kindheit an hämorrhagischer Diathese, die sich in Suffusionen und Sugillationen nach leichtesten Traumen äußerte. Leichtestes Beklopfen des Knochens und der Stauungsversuch riefen starke Hauthämorrhagien hervor. Die genauere Blutanalyse ergab ganz geringe Anämie, Thr. 436 000! Blutungszeit, Gerinnungszeit und Retraktion normal. Diese Beobachtung läßt sich nicht zu der *Glanzmann*schen „hereditären, hämorrhagischen Thrombasthenie" zählen, wahrscheinlich auch nicht zu der *Rendu*schen „hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie". Ich glaubte eine rein vasculäre Purpura mit kompensatorischer Thrombocytose annehmen zu müssen.

Wir müssen also die Plättchendefekte und die Blutungen in eine koordinierte Stellung zueinander bringen. So äußerte sich bei der Diskussion auch *Frank*: „Lediglich das Fehlen der Plättchen liegt im Wesen der Diathese, die Gefäßwandschädigung ist eine nicht von der Krankheit unweigerlich mitgebrachte Bedingung, sondern ein von Fall zu Fall in seiner Natur wechselndes, bald traumatisch, bald nervös, bald konstitutionell begründetes Akzidens, welches die Diathese manifestiert. Dagegen darf es heute als Tatsache betrachtet werden, daß ein Sinken der Plättchenzahl unter den kritischen Wert von 30 000 Intensivierung einer wie immer hervorgerufenen Blutextravasation bedeutet." Die Erfahrungen über die Milzexstirpation in den Fällen von essentieller Thrombopenie, in denen trotz späterer Wiederverminderung der Thrombocyte die häm. Diathese mehr oder weniger verschwand und besonders in dem oben genauer beschriebenen lassen das Postulat einer Rolle der Milzwirkung im Bereich der Regulierung des allgemeinen Blutgefäßsystems erheben. Ob diese Funktion nun in den Kalkstoßwechsel eingreift, — ich erinnere nur an den häufigen Befund eines Milztumors bei Rachitikern, — oder in anderer Weise (Zusammenhänge mit der



Blutgerinnung *Stephan*[19]) läßt sich nicht entscheiden. Unsere Kenntnisse darüber sind noch zu gering. Auch ist die Erwägung einer innersekretorischen Störung nicht ganz von der Hand zu weisen. Es ist vielleicht mehr als ein Zufall, daß der klassische Morbus Werlhof „ca. mensium tempus“ auftrat. Ebenso werden viele latente Fälle von hämorrhagischer Diathese bei der Menstruation manifest. Weiter sind zu erwähnen das vorwiegende Befallensein des weiblichen Geschlechts, die Betonung des Pubertätseinflusses. Auch die Beobachtung *Demmers*[20]) „über einen Fall von Morb. macul. Werlhof in regelmäßigen 4wöchigen Schüben“ gehört wohl hierher, ebenso die Beobachtungen *Stephans* über Auftreten von Stauungsblutungen im Prämenstruum, was wohl für eine besondere Blutungsbereitschaft in dieser Zeit spricht[1]). Dies alles sind Andeutungen, es fehlt uns aber noch an handgreiflichen Unterlagen für eine nähere Definition dieser Zusammenhänge.

Was die Ursache des Plättchenmangels betrifft, so spricht gegen die *Kaznelson*sche Auffassung einer Thrombolyse in der Milz hier der Befund des Blutausstrichs; ähnlich der Fall von *Dünner*[21]): Schwerste häm. Diathese mit Thrombopenie in ursächlichem Zusammenhang mit Knochenmarksmetastasen und dadurch direkte Zerstörung des Knochenmarkparenchyms durch Wucherung fremdartiger Zellen. Es fanden sich hier in der Milz ebenfalls nur ganz vereinzelte Thrombocyten.

Es bleibt uns also nur übrig, die Annahme einer Schädigung der Blättchenmutterzellen. Nun stehen sich aber hier, wie gesagt, zwei Ansichten über die Entstehung der Plättchen gegenüber. 1. *Schillings* Plättchenkerntheorie ist durchaus eigentümlich. „Er hält, ganz kurz gesagt, den Thrombocyten für den modifizierten Kern der R. Nach ihm repräsentiert jedes Blutplättchen einen noch jungen R., je mehr Plättchen um so mehr junge R. oder anders ausgedrückt um so gesteigerter die Produktion. Die Erythropoese ist also direkt an der Plättchenzahl meßbar“. Vom Standpunkt der erythrocytären Abstammung der Thrombocyten wirken die absoluten Plättchenzahlen irreführend. *Schilling* führt daher den Begriff „erythrorelative Plättchenzahl“ ein (normal 1000: 50). Nimmt man nun die Plättchenkerntheorie als Grundlage klinischer Betrachtung, so kann man die einschlägigen Krankheiten einteilen in solche, die mit Veränderungen in den R.-Bildungsstätten einhergehen und in solche mit Veränderungen im peripheren Blut. Bei den Affektionen der ersten Gruppe kann man entsprechend dem Inhalt der Theorie die erythrorelative Plättchenzahl direkt als Regenerationsindex der R. betrachten. Man kann danach Hypererythropoesen — kenntlich an der Plättchenvermehrung — und Hypoerythropoesen — kenntlich an der Plättchenverminderung — unterscheiden. Bei den ersten

[1]) Vgl. *R. Schrader*, Mittlg. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **34**, 2.



braucht keineswegs eine übernormale R.-Zahl vorhanden zu sein, da ein gesteigerter Abbau den Zustand der „larvierten Regeneration“ bzw. die Verbrauchsanämie zur Folge haben kann. Für die essentielle Thrombopenie nimmt *Schilling* eine allgemeine Knochenmarksschädigung an. Für ihre intermittierende Form eine intermittierend einsetzende splenogene Noxe. Übt diese nun ihre hemmende Wirkung auf das Knochenmark aus, so stürzen als Folge davon die Plättchenwerte ab und es treten Hämorrhagien auf. Es kann also hier bei niedriger Plättchenzahl eine nur relativ leichte Anämie eintreten, da die R. länger leben. Hört dann aber die Wirkung der Noxe auf, so erholen sich die Plättchenzahlen und mit ihnen die R. Daher findet man dann oft kernähnliche Thrombocyten in der Blutbahn. Das hier Ausgeführte gilt wohl für die meisten bisher beschriebenen Formen intermittierender, essentieller Thrombopenie und auch für die bisher beschriebenen durch Milzexstirpation erzwungenen Remissionen, aber kaum für unseren Fall. Wir haben eine hochgradige Normoblastose, aber eine kaum ansteigende Thrombocytenzahl; also Zeichen hochgradigster Regeneration der R. ohne entsprechendes Steigen der Thrombocytenwerte. Nun könnte entgegnet werden, daß hier die Normoblastenkerne zu fest an ihrem Protoplasma hängen, vielleicht weil die Normoblasten noch zu jung in die periphere Blutbahn gelangten; aber dann hätten im weiteren Verlauf bei dauerndem Ansteigen der R.-Zahlen ohne gleichzeitige Normoblastose doch die Plättchenwerte steigen müssen.

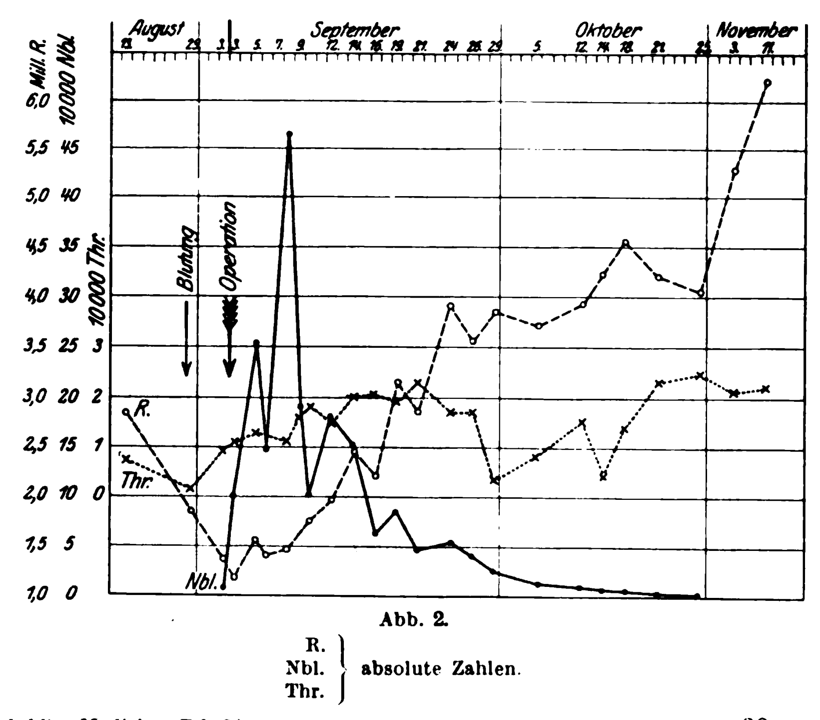


Abb. 2.

R. } Nbl. } absolute Zahlen. Thr. }

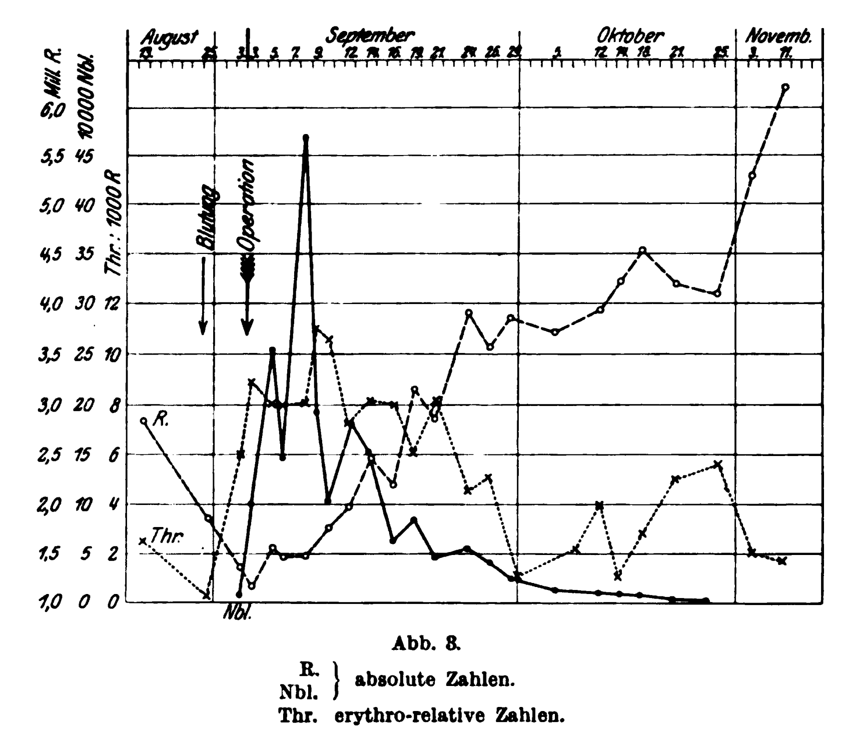


Abb. 8.
R. } absolute Zahlen.
Nbl. }
Thr. erythro-relative Zahlen.

Dem füge ich eine weitere Beobachtung aus unserer Abteilung hinzu, wo bei einer erheblichen Hypoerythropoese übernormale Plättchenzahl vorhanden war, ein Fall, der kaum als ,,larvierte Regeneration" aufgefaßt werden konnte.

Eine 41 jährige Patientin mit durch operativen Blutverlust verschlimmerter, sekundärer Anämie bei Endocarditis lenta, die ich monatelang bis zu ihrem Tode beobachten konnte. Anfangs zeigten sich im roten Blutbild bei hochgradiger Oligochromämie (F. I. 0,33) noch vereinzelte Regenerationserscheinungen, die zum Teil wohl auf die Therapie zurückgeführt werden dürfen, dabei hochgradige Leukocytose mit Linksverschiebung und Thrombocytose. Später mit nachlassender Reaktionskraft des erythropoetischen Gewebes völliges Fehlen jeglicher Regenerationserscheinungen der R., dabei hochgradige Leukocytose wie vorher und Thrombocytose bis 700 000 (1000:200!) später 900 000! (1000:460!). Im Blutserum und im Urin keinerlei Anzeichen für irgendwelche Hämolyse, im Gegenteil war das Blutserum wasserhell und gab keinerlei Bilirubinreaktion, ebenso fehlte im Urin vermehrtes Urobilin. Nach alledem scheint also eine elektive Schädigung des erythropoetischen Gewebes anzunehmen zu sein bei völlig intaktem leuko- und thrombopoetischen.

Bei hauptsächlicher Schädigung des leukopoetischen bei nahezu intaktem erythropoetischen Gewebe (Aleukie) führte auch die Milzexstirpation keine Plättchenvermehrung herbei (*Eppinger*).

Diese Tatsachen sprechen wohl soweit das aus dem klinischen Befund abzuleiten ist, absolut gegen eine Entstehung der Thrombocyten aus den Normoblasten; zum mindesten stehen sie in Widerspruch mit



den von *Schilling*[9]) und *Schilsky*[22]) als in Übereinstimmung mit der Klinik stehend, angeführten Beweispunkte.

Vergleichen wir nun unsere Befunde mit der *Wright*schen Theorie (auch auf ihre einzelnen Beweispunkte will ich nicht näher eingehen, Beiträge dazu lieferten neben *Aschoff* und *Schridde*, neuerdings *Kaznelson*, *Witthover*[23]), *Degkwitz*[24]). Sie erklärt, wie auch von *Schilling* zugegeben ist, am besten das Verhalten der Plättchen in Physiologie und Pathologie. Unsere oben beschriebene essentielle Thrombopenie zeigte auf die Milzexstirpation, als stärksten Knochenmarksreiz, hochgradige Reaktion des erythro- und leukopoetischen Gewebes — Normoblastose und Leukocytose mit starker Linksverschiebung — bei unzureichender Reaktion des thrombopoetischen (zwar zahlreiche Riesenplättchen und der Befund eines plättchenabschnürenden Riesenzellrestes, aber keine zahlenmäßig bedeutsame Vermehrung). Unser 2. Fall, vasculäre Purpura, zeigte ausgesprochene Thrombocytose bei unverändertem roten und weißen Blutbild; unser 3. Fall, Endocarditis lenta, dagegen ausgesprochene Leukocytose mit Linksverschiebung und Thrombocytose mit unreifen Plättchen bei völligem Fehlen einer nachweisbaren Reaktion des erythropoetischen Gewebes. Hiernach steht es fest, daß die Blutplättchen sich morphologisch und numerisch wie ein selbständiges Formelement des Blutes verhalten, und daß sie stärkste Reaktion zeigen können, wenn die anderen Formelemente des Blutes überhaupt nicht reagieren (*Degkwitz*). Wir müssen also für alle drei Formelemente des Blutes eine besondere Bildungsstätte annehmen, für die roten und weißen sind sie uns bekannt, für die Thrombocyten bleiben auf Grund unserer Befunde wohl nur die Megakaryocyten übrig. Der Plättchenmangel ist in unserem Falle also aller Wahrscheinlichkeit nach bedingt durch ihre qualitative oder quantitative Insuffizienz.

Zusammenfassend kommen wir zu dem Ergebnis:

1. Das Krankheitsbild des Morbus maculosus Werlhofi ist nicht allein durch den Plättchenmangel bedingt, Gefäßwandschäden sind mindestens in gleichem Maße beteiligt.

2. Pathogenetisch kommt für den Plättchenmangel in dem beschriebenen Falle keine Thrombolyse, sondern eine quantitative oder qualitative Insuffizienz der Plättchenmutterzellen in Betracht.

3. Die Blutplättchenmutterzellen sind nicht die Normoblasten, sondern mit Wahrscheinlichkeit die Knochenmarksriesenzellen.

4. Die Milz spielt in der Pathogenese der essenteriellen Thrombopenie eine wichtige Rolle in der Regulierung des allgemeinen Gefäßsystems. Ihre Entfernung ist trotz Ausbleibens der Thrombocytenkrise nach der Operation von günstiger Wirkung auf den Krankheitsverlauf.

Nachtrag.

14. 3. 1922. Gewicht 20 kg. Seit mehreren Tagen wieder vereinzelte

Petechien an Beinen, Armen, weniger am Rumpf. Nach leichtesten Traumen deutliche Hauthämorrhagien. Keine Schleimhautblutungen. Gerinnungszeit normal, Blutungszeit 7 Min. 50 Sek. *Rumpel-Leede* nur angedeutet positiv. Retraktion nach 8 Stunden noch nicht eingetreten, nach 24 Stunden nur spurweise. Hgb. 81%, R. 4,65, L, 19 600, Thr. 9300 (1000: 2). Das übrige Blutbild gegen früher wenig verändert.

Der Erfolg der Milzexstirpation kann durch vikariierendes Eintreten des übrigen Milzapparates bei der erwähnten Gefäßregulierung zum Teil zu nichte gemacht werden.

Literatur.

[1]) *Schultz, W.*, Ergbn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **16**, 1919. — [2]) *Minkowski*, Med. Klinik. 1919. — [3]) *Glanzmann*, Lehrb. f. Kinderheilk. **83**, 1916 und 88, 1918. — [4]) *Klinger*, Zeitschr. f. klin. Med. **85**, 1918; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**, 1919. — [5]) *Klinger* u. *Herzfeld*, Beitr. z. klin. Med. **107**, 1907. — [6]) *Fonio*, Zeitschr. f. klin. Med. **89**. — [7]) *Morawitz*, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1919. — [8]) *Pfanndler* u. *Seht*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **19**, 1919. — [9]) *Frank*, Berl. klin. Wochenschr. **16** u. **17**, 1915; Zeitschr. f. klin. Med. 88, 1919. — [9]) *Schilling*, Fol. haematol. A **14**, 1912; Dtsch. med. Wochenschr. 1918 u. 1921. — [10]) *Wright*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1906.; Fol. haematol. Ref. IX. — [11]) *Kaznelson*, Zeitschr. f. klin. Med. **87** u. 88, 1919; Dtsch. Arch. f. klin. Med. 128. — Dtsch. med. Wochenschr. **5**, 1918. — [12]) *Beneke, E.* Fol. haematol. A. 21; Therapie d. Gegenw. 1917. — [13]) *Ehrenberg*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919. — [14]) *Eylenburg*, Fol. haematol. **26**, 1920. — [15]) *Schmidt, R.*, Fol. haematol. Ref. 1918. — [16]) *Eppinger*, Die hepatolienalen Erkrankungen. — [17]) *Pagel*, Dissertation. — [18]) *Katsch*, Münch. med. Wochenschr. 1918. — [19]) *Stephan*, Berl. klin. Wochenschr. 1921. — [20]) *Demmer*, Fol. haematol. **26**, 1920. — [21]) *Dünner, L.*, Berl. klin. Wochenschr. 1921. — [22]) *Schilsky*, Zeitschr. f. klin. Med. **91**. — [23]) *Witthover*, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. 1922. — [24]) *Degkwitz*, Fol. haematol. A **23**, 1920. — [25]) *Foerster, A.*, Zeitschr. f. klin. Med. **92**.



(Aus der medizinischen Universitätsklinik, Köln-Augustahospital [Dir. Prof. Dr. *Külbs*].)

Zur Frage der gruppenweisen Hämagglutination und über die Veränderungen der Agglutinationsgruppen durch Medikamente, Narkose und Röntgenstrahlen.

Von

Dr. Josef Vorschütz,

Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 13. April 1922.)

In der Dtsch. med. Wochenschr. erschien vor kurzem eine Mitteilung über Anwendung und Ausführung der Bluttransfusion von *Rudolf Eden*, der, bezugnehmend auf die Arbeiten von *Oehlecker*, *Behne* und *Lieber*, hauptsächlich aber auf die Untersuchung von *Hotz*, Agglutinationsgruppen beim Menschen aufstellt und je nach dem Zusammen- bzw. Nichtzusammenpassen zweier Blute die Indikation zur Bluttransfusion stellt. *Eden* verlangt daher jedesmal vor einer Transfusion eine Untersuchung von Spender- und Empfängerblut auf Agglutination. Werden die Erythrocyten des Empfängers von dem Serum des Spenders agglutiniert, so hämolysieren die schon in geringerer Anzahl vorhandenen Empfängerblutkörperchen infolge von Agglutination, und der Empfänger profitiert nicht nur nichts bei der Transfusion, sondern erleidet noch Blutschaden. Umgekehrt aber, wenn die Spenderblutkörperchen vom Empfängerserum agglutiniert werden, ist die Transfusion überflüssig. Wenngleich ich mich auch nicht mit der Anwendung und Ausführung der Transfusion beschäftigt habe, so interessierte mich doch diese gruppenweise Agglutination, und da ich mich bisher mit Häm- und Bakterienagglutination beschäftigt habe, so veranlaßten mich die Ergebnisse von *Hotz* und *Eden*, Erklärungsversuche für dieses Phänomen der einzelnen Agglutinationsgruppen anzustellen. Der Übersicht halber gebe ich aus der *Hotz*schen Arbeit die von *Landsteiner*, *Hirschfeld* und *Moß*, je nach dem Auftreten von Isoagglutination auftretenden vier Gruppen wieder:

	Erythrocyten. I	II	III	IV	
Serum 1	—	—	—	—	5%
„ 2	+	—	+	—	40%
„ 3	+	+	—	—	10%
„ 4	+	+	+	—	45%



Nach dieser Tabelle werden nämlich die Blutkörperchen der Gruppe I von jedem fremden Serum agglutiniert, das eigene Serum läßt jedoch die Erythrocyten aller anderen Gruppen intakt. Bei Gruppe IV werden die eigenen Blutkörperchen von keinem fremden Serum beeinflußt, das eigene Serum agglutiniert jedoch alle anderen Blutpörperchen. Das Serum der Gruppe II agglutiniert die roten Blutzellen von III, das Serum III aber diejenigen von II. Die Ausführung der Agglutination stellt *Hotz* in der Weise an, daß eine Platinöse des zu untersuchenden Spenderblutes in einen Tropfen Serum eingebracht und zerrieben wird, wonach anschließend die Agglutination erfolgt, wie deutlich mikroskopisch festgestellt werden kann. Wird nun das zu prüfende Blut von Serum 1 und 2 agglutiniert, so gehört der Spender zu Gruppe I. Tritt weder mit Serum 1 noch 2 Agglutination ein, so gehört das fragliche Blut in Gruppe IV. Gruppe II und III werden daran erkannt, daß nur eines der Sera agglutiniert. Die Agglutination tritt nach *Hotz* nur im Spenderblut nach der Transfusion ein, jedoch nicht im Empfängerblut, da letzteres vielleicht nach dem Gesetze der Masse geschützt ist; *Eden* dagegen hält Transfusionen von III oder IV auf II für bedenklich, *da das Empfängerblut geschädigt wird, auf Gruppe I könne man jedes Blut transfundieren. Hotz* weist ferner die transfundierten Erythrocyten noch 6 Wochen nach der Transfusion im Empfängerblut nach (farbige Lichtbilder). *Eden* erwähnt die homoplastische Verpflanzung der Cutis und Epidermis, die nach *Baldwin* bei Menschen, denen man, ohne Schaden anzurichten, Blut transfundieren kann, anheilen soll, eine Tatsache, die an der Freiburger Klinik von *Lexer* bisher immer *ohne Erfolg* ausgeführt worden sei. Sehr interessant sind die Untersuchungen von *Eden* über die Einwirkung von Medikamenten, Narkose und Röntgenbestrahlung auf das Blut bzw. auf die Serumeiweißkörper und die roten Blutzellen, wodurch Gruppenverschiebung eintritt, die nach Entfernung der einwirkenden Kräfte reversibel ist. Ich will auch hier noch einmal Beispiele aus *Edens* Arbeit demonstrieren, um nachher an Hand dieser Experimente meine eigenen Erfahrungen darzulegen.

I. Medikamente.

1. Patient W. gehört zur Gruppe III, erhält 2 Tage lang 1 g Chinin, geht darauf in Gruppe I, ist nach 9 Tagen wieder in Gruppe III.

2. Patient D. gehört zur Gruppe III, erhält 1 Tag Calcium lact. 0,2 g, am 2. Tage ebenfalls 0,2 g Calcium lact., bleibt danach in III, erhält am 3. Tage nochmals 0,2 g Calcium lact. (im ganzen 0,6 g), geht darauf in Gruppe I; am 4. Tage nach Aussetzen des Medikamentes ist Patient wieder in III.



II. Narkose.

1. Patient R. gehört zur Gruppe IV; erhält Chloroform-Äthernarkose 8 Minuten nach der Excitation (nach 15 g Chloroform und 125 g Äther) ist er in Gruppe III, 5 Stunden nach der Narkose ebenso nach 9 Stunden noch ist Patient in Gruppe III; nach 72 Stunden wird die Gruppenzugehörigkeit fraglich, nach 96 Stunden ist Patient wieder in Gruppe IV.

2. Drei weitere untersuchte Patienten, welche außer Chloroform-Äthernarkose vorher Morphium-Atropin erhalten hatten, blieben in ihren Gruppen.

III. Röntgenbestrahlung.

1. Patient N. (Prostatacarcinom) gehört zur Gruppe II; nach 2stündiger Bestrahlung ist er in Gruppe I, nach einer im ganzen 12stündigen Bestrahlung ebenfalls in Gruppe I, 8 Tage nach der Bestrahlung immer noch in Gruppe I, darauf geht Patient wieder in Gruppe II über.

Soweit die Versuche aus den Arbeiten von Hotz und Eden.

Eigene Versuche.

Als ich die besprochenen Arbeiten bzw. von den vier Agglutinationsgruppen las, fiel mir auf, daß eine fünfte Gruppe wohl fehle, Blute nämlich, die eine Vermehrung der Globuline aufweisen, auf Grund von Krebs, Tuberkulose, Schwangerschaft und Infektionskrankheiten aller Art, am meisten im subakuten und chronischen Stadium. Entzündliche Prozesse mit Exsudatbildung ergeben besonders hohe Globulinwerte, die auf Kosten des Serumalbumins entstehen (vgl. hierzu die Arbeit von *Johannes Vorschütz* und *Josef Vorschütz*, „Die Bedeutung der Häm- und Bakterienagglutination im erkrankten Blute und ihre Erklärung", Mitteilung a. d. Grenzgebieten 1922). *Solche Seren nämlich mit hohem Globulingehalt, etwa bis zu 90%, wie wir dieses teilweise bei Carcinom, hauptsächlich aber bei Bluten mit schwerer Infektion und womöglich mit Exsudatbildung einhergehend, gesehen haben, agglutinieren Blutkörperchen jeglicher Art, sowohl die eigenen als auch fremde und bringen sie in ganz kurzer Zeit zur Sedimentierung.* Es spielen also bei dem Zustandekommen der Agglutination hauptsächlich 2 Faktoren die Hauptrolle, einmal die Eiweißkörper (Globuline), die positive Ladung tragen, dann aber auch die quantitative Ladung der roten Blutzellen. Da ich in einer früheren Arbeit (Untersuchung über Agglutination und Sedimentierung von Bakterien) und in einer kürzlich veröffentlichten (Bakterienagglutination im erkrankten Blut) die verschiedene quantitative Ladung von Bakterien nachgewiesen habe durch Umladung mit Lanth. nitrat und mit Chinin hydrochl. so lag es für mich sehr nahe, die einzelnen Blutkörperchenarten auf ihren Ladungssinn zu prüfen, um dann nach Vertauschung der verschiedenen Blutkörperchen in ein und



dasselbe Serum, oder Einfüllung einer Blutkörperchensorte in verschiedene Sera, daraus biologische Schlüsse ziehen zu können. Pferdeblutkörperchen sedimentieren bekanntermaßen in etwa 20 Minuten im Eigenserum, Rinder-, Schweine- und Hammelblutkörperchen so gut wie gar nicht. Als ich z. B. in früheren Versuchen (oben zitierte Arbeit) Pferdeblutkörperchen in Rinderserum füllte, fiel mir auf, daß diese sehr schnell sedimentierten, jedoch nicht so schnell wie im Eigenserum, umgekehrt aber, daß Rinderblutkörperchen im Pferdeserum durchaus nicht sedimentierten. Damals habe ich diese Auffälligkeiten nicht weiter verfolgt, war mir aber klar, daß die Blutkörperchen bei der Agglutination eine fast ebenso große Rolle spielen wie das Serum. *Abderhalden* hat im Sommer 1921 in der Münch. med. Wochenschrift ebenfalls darauf aufmerksam gemacht, daß bei der Vertauschung einzelner Blutkörperchenarten in ein und dasselbe Serum man verschiedene Senkungsbilder bekomme, und dieses Phänomen bei weiterer Erforschung diagnostisch evtl. von großem Nutzen sein könne. *Eisenberg* hat für Bakterien ein- und derselben Spezies Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit festgestellt, und meine Bakterienuntersuchungen bewiesen mir, daß die quantitative Ladung einerseits und die Globulinkonzentration andererseits die Agglutination allein bedingen, wodurch auch der verschiedenartige Ausfall der *Gruber-Widal*-Reaktion erklärt wird. Letzterer Gedanke leitete mich, wie bereits erwähnt, bei der Arbeit dieses Themas. Wenn nun meine Annahme, daß die verschiedenen Blutkörperchen verschieden quantitative Ladung besitzen, richtig sein sollte, so hätten sich bei der Betrachtung von vier Tierblutarten folgende Bilder ergeben müssen: *Pferdeblutkörperchen senken sich sowohl im eigenen wie auch in den Seren von Rind, Schwein und Hammel, Blutkörperchen aber von Rind, Schwein und Hammel senken sich im Eigen- wie im Pferdeserum nicht.* Die Pferdeblutkörperchen hätten dann nach meiner Meinung die geringste negative Ladung, die anderen drei größere, vielleicht untereinander gleiche; die ersteren hätten sich dann durch ein Salz oder ein Metall mit dreiwertigem, positivem Kation am leichtesten umladen lassen müssen. Die Methodik war die gleiche wie in früheren Arbeiten; 1 ccm Serum und 0,3 ccm Blutkörperchen werden gut durchgeschüttelt und dann zur Agglutination angesetzt, die Fallstrecken mit Zirkel und Maßstab gemessen. Die Blutkörperchen selbst wurden vor ihrer Verwendung 3 mal in 0,85 proz. NaCl gut gewaschen, um etwa anhaftende Eiweißteilchen zu entfernen. Ich gebe nun zunächst die Agglutinationsreihen im Eigenserum.

Blutk. vom Pferd in Serum vom Pferd nach 20 Min. Sediment. . . . . beendet.
„ „ Rind in Serum vom Rind nach 20 Min. Sediment.. . . . . = 0
„ „ Schwein in Serum vom Schwein nach 20 Min. Sediment. . . = 0
„ „ Hammel in Serum vom Hammel nach 20 Min. Sediment. . = 0

Von den an sich „agglutinin“haltigen Sera werden also nur die



Blutkörperchen vom Pferd agglutiniert und sedimentiert. Nun folgt die Vertauschung der einzelnen Blutkörperchenarten und es entwickelt sich im Rinderserum folgende Reihe:

Blutk. vom Pferd in Serum vom Rind nach 25 Min. Sediment. . . . . beendet.
„ „ Rind in Serum vom Rind nach 25 Min. Sediment. . . . . = 0
„ „ Schwein in Serum vom Rind nach 25 Min. Sediment. . . . = 2 mm
„ „ Hammel in Serum vom Rind nach 25 Min. Sediment. . . . = 0

Im Schweineserum herrscht fast das gleiche Agglutinationsbild vor.

Blutk. vom Pferd in Serum vom Schwein nach 35 Min. Sediment. . . . beendet.
„ „ Rind in Serum vom Schwein nach 35 Min. Sediment. . . . = 1 mm
„ „ Hammel in Serum vom Schwein nach 35 Min. Sediment. . . = 0

Hiernach ging ich zu künstlichen Agglutinationsversuchen über und versuchte nun die in 0,85 proz. NaCl gewaschenen Blutkörperchen der vier Tierarten mit $AlCl_3$ umzuladen, um so die Annahme von der vorher erwähnten verschiedenen quantitativen Ladung der Blutzellen beweiskräftig zu machen. Zunächst versuchte ich nun bei Pferdeblutkörperchen die eben noch wirksame Schwellenkonzentration von $AlCl_3$ festzustellen und fand, daß diese wohl bei $\frac{m}{133}$ $AlCl_3$ brauchbar war. Zu 1 ccm $\frac{m}{133}$ $AlCl_3$ wurden jedesmal 0,3 ccm Blutkörperchen zugesetzt, gut durchgeschüttelt und die Fallstrecken der einzelnen Blutkörperchen genau wie früher mit Zirkel und Maßstab gemessen.

Blutk. vom Pferd in 1 ccm $AlCL_3$ nach 10 Minuten . . . . 19 mm
„ „ Rind in 1 ccm $AlCL_3$ nach 10 Minuten . . . . . 1 mm
„ „ Schwein in 1 ccm $AlCL_3$ nach 10 Minuten . . . 11 mm
„ „ Hammel in 1 ccm $AlCL_3$ nach 10 Minuten . . . 3 mm (undeutlich).

Aus diesen Befunden ergibt sich die Richtigkeit meiner Annahme. Wir bekommen folgende aufsteigende Reihe in bezug auf die Ladungsgröße: Rind > Hammel > Schwein > Pferd. Analog diesen Versuchsreihen verfuhr ich nun auch bei den Menschenblutkörperchen, indem ich zahlreiche Gruppenagglutinationen ansetzte und auf diese Weise zu meinen Resultaten kam. Zuvor jedoch will ich zu der oben von *Hotz* aufgestellten und von mir wiedergegebenen Tabelle einige Erklärungsversuche machen, um etwa den Sinn der bestehenden Agglutinationsgruppen zu erklären. Nach meiner Annahme würden die Blutkörperchen aus Gruppe IV die größte negative Ladung haben, da sie *von keinem Serum agglutiniert werden*, dann folgen in der Ladungsgröße Blutkörperchen III, die nur von II und IV agglutiniert werden, dann Gruppe II und endlich I. Serum 1 hat vielleicht den geringsten Globulingehalt von allen 4 Seren, während Serum 4 vielleicht die höchste Globulinkonzentration aufweist, jedoch immer noch nicht so viel Glo-

buline hat, daß die eigenen Blutkörperchen verklumpt werden; dazwischen liegen die Seren von II und III. Wie eingangs erwähnt, fehlt hier noch Gruppe V, deren Serum sowohl die eigenen wie auch die roten Blutkörperchen aller anderen Gruppen zur Verklumpung bringt, nämlich ein entzündliches oder ein Schwangerschafts- oder ein Serum von Carcinom oder Tuberkulose. Ich habe zahlreiche Gruppenagglutinationen angesetzt, sowohl von gesunden, wie von pathol. Bluten und konnte bestätigen, *daß immer für das Zustandekommen der Agglutination die beiden Komponenten in Frage kommen, einmal das positiv geladene Globulin, je nach Mengenverhältnissen, andermal die negativ geladenen Blutkörperchen, je nach ihrer Ladungsgröße. Es gibt eben nicht genau vier oder fünf Agglutinationsgruppen bei der gesamten Menschheit, sondern es gibt noch zahlreiche Übergänge.* Ich will nur drei Blute zur Erläuterung angeben, darunter ein entzündliches:

1.	Serum I + eigene Blutk. Sedimentation nach 20 Min.	= 1 mm
2.	„ II + eigene Blutk. Sedimentation nach 20 Min.	= 1 mm
3.	„ III (entzündlich) Sedimentation nach 20 Min.	= 18 mm

Nun folgt die Vertauschung untereinander:

1.	Serum I + Blutk. II. Sedimentation nach 15 Min.	= 12 mm
2.	„ I + Blutk. III. Sedimentation nach 15 Min.	= 3 mm
1.	Serum III (entzündlich) + eigene Blutk. Sediment. nach 20 Min.	= 18 mm
2.	„ III (entzündlich) + Blutk. II. Sediment. nach 20 Min.	= 21 mm
3.	„ III (entzündlich) + Blutk. I. Sediment. nach 20 Min.	= 15 mm

Hierzu die künstlichen Agglutinationen mit AlCl $\frac{m}{133}$.

Blutk. von I in 1 ccm $AlCL_3$ Sedimentation nach 10 Min.	18 mm
Blutk. von II in 1 ccm $AlCL_3$ Sedimentation nach 10 Min.	22 mm
Blutk. von III in 1 ccm $AlCL_3$ Sedimentation nach 10 Min.	13 mm

Aus dieser Tabelle geht klar und deutlich hervor, daß die Blutkörperchen III die stärkste Ladung besitzen, sie sedimentieren aber im Eigenserum, da es entzündlich ist, bei weitem schneller als die anderen Blutkörperchen in ihren eigenen Seren; dieser Umstand beruht lediglich auf der hohen Globulinkonzentration von Serum III.

Zu den *Versuchen Edens*:

I. Einwirkung von Medikamenten auf das Blut.

Ich habe früher in einer Arbeit (Ruhestrom und Durchlässigkeit, 2. Mitteilung) die Wirkung der Alkaloidsalze auf die Muskelzellen geprüft und habe mich auch so mit der Chiningruppe beschäftigt, die am stärksten ruhestrom- und kontraktionserregend wirkt. Nach *Overton* übertrifft die freie Base die Salze weit an Giftigkeit, und er findet, daß, wenn man die Hydrolyse durch Zusatz von Säure zu der Alkaloidlösung



zurückdrängt, die Giftigkeit ganz oder fast ganz verschwindet. *Overton* beobachtete ferner, daß Fische in einer Lösung von Strychninnitrat stundenlang umherschwimmen können, daß sie aber rasch getötet werden, wenn durch Soda die Lösung alkalisiert wird. Meine Ruhestrommessungen ergaben durch geringen Säurezusatz zu den Alkaloidsalzen eine starke Verminderung der Negativierung des Ruhestroms. *Die Alkaloide sollte man daher in stark alkalischen Flüssigkeiten darreichen*, um so auch mehr das Blut zu alkalisieren, das evtl. bei stark septischen Prozessen mehr oder weniger angesäuert ist, wodurch dann die Base des dargereichten Alkaloids kaum zur Geltung kommt. Über die Natur der Giftwirkung der Chiningruppe sagen *Schmiedeberg*, *Santesson*, *Fürth*, *Jakobi* und *Gollowinski*, daß Chinin, Cinchonin, sehr stark Coffein, eine Starre der Muskulatur hervorrufen, welche auf einen Gerinnungsvorgang im Inneren der Muskelfasern schließen läßt. Die Alkaloidsalze eignen sich ebenso wie die Farbbasen zu Umladungszwecken und wirken intra- oder intercellulär stark ausflockend. *Höber* hat in meiner 1. Mitteilung (Ruhestrom und Durchlässigkeit) über Umladungen von roten Blutkörperchen mit Farbbasen berichtet, daß auf diese Weise die Blutkörperchen agglutinierten und sedimentierten. Ich habe mit Chinin hydrochl. verschiedene Bakterienstämme agglutiniert und bei diesen Versuchen feststellen können, daß die Ladungsgröße der einzelnen Stämme eine verschiedene ist, wie früher erwähnt. Wenn nun Chinin, wie *Eden* erwähnt, oder andere Alkaloide in den Körperkreislauf gelangen, so ist es klar, daß dieselben bei ihrem Eindringen in die Blutkörperchen Lipoidsubstanz der Plasmahaut auflockern und freimachen, die nun in die Serumflüssigkeit übergeht und die Positivität des Serums herabsetzt. Auf diese Weise könnte man sich den Übergang von Gruppe III nach I erklären. Ebenso läßt sich die Calciumwirkung erklären; das Calcium muß jedoch erst in größeren Mengen gegeben werden, da die anorganischen Kationen weniger leicht die Plasmahaut perforieren und in das Zellinnere eindringen als die organischen, aber trotzdem findet eine Gerbung der Plasmahaut statt, wobei wohl ebenfalls Lipoidmengen frei werden. Die Blutkörperchen selbst, die durch die Chininsalz- oder Ca-Ionen zum Teil entladen sind, werden nun von allen drei anderen Gruppen agglutiniert.

Narkose.

Linzenmeier hat für Blutkörperchen, ich für Bakterien, durch Zusatz von Narkoticis zu Agglutinationsflüssigkeiten die Agglutination deutlich gehemmt, allerdings in vitro. Später habe ich in noch nicht veröffentlichten Versuchen bei Patienten mit Entzündungsprozessen vor und nach der Narkose Blut entzogen und dasselbe zur Häm-Agglutination angesetzt. Die Agglutination war jedesmal in dem Narkosenblut deut-

lich gehemmt, die Blutkörperchen sanken 5—10 Minuten langsamer als in dem Blut vor der Narkose. Beim Zentrifugieren des narkotischen Blutes ist mir aufgefallen, daß dasselbe öfter hämolytisch war, je nach der Dauer und Art der Narkose. Nach *Linzenmeier* könnte man annehmen, daß die Narkotica infolge ihrer starken Oberflächenaktivität sich an der Blutkörperchenoberfläche anreichern und dabei den agglutinierenden Körper verdrängen. Man könnte aber auch mit der obigen Erklärung auskommen, daß nämlich die durch die Narkose entstehende Lipoidanreicherung im Serum letzteres wenig entlädt und so der Übergang von Gruppe IV nach III stattfinden könnte. Bei vorhergehenden Atropin-Morphiumgaben findet nach *Eden* kein Übergang von Gruppe IV nach Gruppe III statt. Hierzu verweise ich auf *Höbers* Versuche über die Beeinflussung der Salzruheströme durch Narkotica, aus denen gefolgert werden kann, daß, wenn etwa Kalisalze oder auch wie in unserem Falle Morphium oder Atropin durch Auflockerung der Plasmahaut stromerzeugend wirken, die Hemmung der Stromentwickelung durch die Narkotica eine Verdichtung, eine Permeabilitätsverminderung bedeutet (s. *Höber* ,,Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe", Kapitel Narkose).

III. Röntgenbestrahlung.

Nach *Gaviati* findet bei Anwendung kleiner Dosen von Röntgenstrahlen eine Vermehrung der Erythrocyten, Leukocyten und Blutplättchen statt, bei Applikation von mittleren und hauptsächlich von stärkeren Dosen treten degenerative Veränderungen im Blut auf; die Blutplättchen erweisen sich als besonders empfindlich gegen Röntgenstrahlen; als degenerative Veränderungen der roten Blutkörperchen werden genannt deutliche Anisocytose, starke Produktion von Mikrocyten mit nachfolgender Poikilocytose. Die degenerativen Zeichen der Leukocyten sind gekennzeichnet durch Veränderungen der Färbbarkeit und durch Vergrößerung der Granula, durch das Auftreten sudanophiler Granulation und durch Phagocytose. Die Blutplättchen nehmen nach vorübergehender Vermehrung schnell wieder ab. Wir sehen, daß also durch intensive Röntgenbestrahlung ein rapider Zellzerfall statthat, der selbstverständlich durch das Freiwerden von Nucleinsäuren und Lipoiden die positiven ,,agglutinin"-haltigen Teile des Serums zum Teil negativiert. Der erste Fall der Abteilung ,,Röntgenbestrahlung" aus *Eden*s Mitteilung unterscheidet sich in etwa von Fall 2; letzterer geht erst nach 84stündiger Bestrahlung in Gruppe IV über, nach meiner Ansicht *ein Beweis dafür, daß dieses Serum eine hohe Globulinkonzentration aufweist, da es sich sonst durch die negativ geladenen Zellzerfallsprodukte, die durch die Röntgenbestrahlung im Serum auftreten, eher umladen ließe. Siegel* unterscheidet bei der Röntgenbestrahlung von vorn-



herein zwei Klassen von Frauen, die einen, bei denen das hämatopoietische System mit der Heilung des Krebses auch das Blut auf seine normalen Werte bringt, nach vorhergegangener Schädigung der roten wie der meisten Blutzellen, und ein zweites, wo bereits Krebskachexie bestand und das Blut infolge der Tiefenbestrahlung nun noch weiter beschädigt wird und nicht zur Norm zurückkehrt. An anderer Stelle will ich über die Eiweißwerte des Blutes, sowohl über die Albumine, Globuline nach Röntgenbestrahlung berichten, ob eine Vermehrung oder Verminderung eines dieser beiden Faktoren eintritt, ebenso über die Gerinnbarkeit des Blutes und die Lipoidvermehrung.

Linzenmeier hat auch Versuche über Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen von verschiedenen Tierarten ausgeführt und gefunden, daß Rinderblutkörperchen viel schlechter sedimentieren als Pferdeblutkörperchen. Zur Erklärung dieses Phänomens setzte er zu den gewaschenen Blutkörperchen Clupeinsulfat, Histonsulfat, Gummi. Stärke, Pepton und Albumin zu und fand Unterschiede in der Sedimetierungszeit zwischen Pferde- und Rinderblutkörperchen. Da ich früher geglaubt hatte, die sedimentierende Kraft beruhe bloß im Serum, nicht in den Blutkörperchen, so wurde ich doch in meinen früheren Versuchen auch an Pferde-, Rinder-, Schweine- und Hammelblut darüber belehrt, daß dies nicht der Fall war. Hier möchte ich noch auf die Eiweißbestandteile des Pferdeserums einiges nachholen. Da ich mich nämlich durch das schnelle Sinken der Pferdeblutkörperchen im Eigenserum von dem Gedanken leiten ließ, daß die schnelle Sedimentation der Pferdeblutkörperchen nur durch vermehrte Globulinmengen im Serum bedingt sein könnten, so hatte ich früher *mit Pferdeserum Widalreaktionen angesetzt und gefunden, daß das Pferdeserum fast genau so die Bacillen agglutinierte wie das Gravidenserum. Die Versuche sind nicht veröffentlicht worden. Mir kommt es also* heute darauf an, nachzuweisen, daß das Pferdeserum tatsächlich höhere Globinkonzentration besitzt als die anderen erwähnten Tiersera. Meine Versuche, die ich jetzt zur Stickstoffbestimmung des Eiweißserums vorgenommen habe, erstrecken sich auf die Mikrokjeldahlmethode (*Bang*). An 3 Pferde- und 3 Rinderseris habe ich Stickstoffbestimmungen gemacht und gebe den Globulinstickstoff zum Albuminstickstoff in Prozenten ausgedrückt wieder;

Pferd:	Globulinstickstoff zu Albuminstickstoff	= 50% : 50%
Rind:	„ „ „	= 46% : 54%

Julius Joachim hat ebenfalls Albumin- und Globulinstickstoffbestimmungen sowohl am Menschen wie an Tieren gemacht und gibt ungefähr dieselben Werte an wie ich, jedoch hat *Joachim* noch den Stickstoff für die einzelnen Globulinarten getrennt bestimmt. Wie nun aus meinen Versuchen zu ersehen ist, hat das Pferdeserum *tatsächlich*

eine höhere Globulinkonzentration als das Rinderserum, und werden auf diese Weise die Bakterien wie die Pferdeblutkörperchenagglutinationen erklärt. Daß Rinder-, Schweine- und Hammelblutkörperchen sich trotzdem im Pferdeserum nicht senken, liegt, wie oben bereits erwähnt, an der starken negativen Ladung der Blutkörperchen. *Eden* sagt am Schlusse seiner Mitteilung, daß über Entzündungs- und Schwangerschaftsblute Untersuchungen im Gange wären und glaube ich, *daß dann die von mir als fünfte Gruppe angegebenen Blute als Blut mit gut agglutinierendem Serum, also hoher Globulinkonzentration herausfallen werden, daß diese Sera aber auch Blutkörperchen aller Art agglutinieren werden.* Auffällig ist es, daß durch die Eigenagglutination *keine Hämolyse auftritt*, denn dann müßten ja alle Krebskranken oder Leute mit schweren Infektionen wie Typhus und Pneumonie anämisch werden. Mir ist wohl schon aufgefallen, daß das Blut von einem Infektionskranken oder auch Narkosenblut, wie ich oben bereits erwähnt habe, nach dem Zentrifugieren manchmal hämolysiert war, ohne daß gesundes gleichzeitig zentrifugiertes Blut Hämolyse aufwies. Durch das Zentrifugieren leiden die Blutkörperchen stets mehr oder weniger und ich kann mir vorstellen, daß schwer entzündliches Infektionsblut bzw. die Plasmahaut der Erythrocyten durch die Toxine empfindlich geworden ist und nun durch die geringste Läsion, wie durch das Schleudern der Zentrifuge, der Austritt des Hämoglobins durch die aufgelockerte Plasmahaut ermöglicht wird. Wenn nun aber von Mensch zu Mensch eine Bluttransfusion in lebensbedrohlichen Fällen gemacht werden muß, so ist es, da wir nach Vorstehendem wissen, daß bei nicht geeignetem Spender- und Empfängerblut Hämolyse auftritt, unbedingt erforderlich, daß, wenn eben möglich, die Agglutinationsprobe angesetzt wird, wie *Hotz* und *Eden* es vorschlagen.

Schlußsätze und Zusammenfassung.

1. Es gibt neben den von *Hotz* und *Eden* aufgestellten vier Agglutinationsgruppen noch eine fünfte, dazwischen aber noch viele Übergänge.

2. Den Grund für das Zustandekommen der fünf Gruppen und ihrer Übergänge bilden einmal die verschiedene quantitative Ladefähigkeit der roten Blutkörperchen, sowohl bei Blutkörperchen verschiedener Tierarten als auch innerhalb ein und derselben Tierspezies (wie bei verschiedenen Menschenblutkörperchen), dann aber auch die Globulinkonzentration des Serums.

3. Carcinomatöse, tuberkulöse und entzündliche Sera, hauptsächlich im subakuten und chronischen Stadium laden alle Blutzellen um und bringen sie zur Verklumpung.

4. Eigenagglutinine hämolysieren ihre eigenen Blutkörperchen nicht, wohl aber neigen letztere zur Hämolyse, ebenso wie Narkoseblutkörperchen.

5. Aus oben angeführten Gründen ist es bei der Bluttransfusion nötig, daß Empfänger- und Spenderblut in einer nicht agglutinierenden Gruppe zwecks Bluttransfusionen untergebracht werden, ebenso, daß an Patienten, die einige Tage stärkere Medikamentdosen empfangen haben, keine Bluttransfusion vorgenommen wird, damit nicht eine transitorische Agglutination als richtige vorgetäuscht werden kann.

Literatur.

Abderhalden, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 973. — *Baldwin*, Med. Rec., Oktober 1920. — *Behne* u. *Lieber*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **33**, 291. 1921. — *Eden*, Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 48, Nr. **3**, S. 85. 1922. — *Fürth*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **37**, 389. 1891. — *Gaviati*, *Antonio*, Haematologica. **1**, H. 3, S. 273—297. 1920. — *Höber* u. *Waldenberg*, Arch. f. d. ges. Psychol. **126**, 331. 1909. — *Höber*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **134**, 311. 1910. — *Höber*, Physikal. Chemie d. Zelle u. Gewebe (Kapitel Narkose). — *Hirschfeld*, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1917, Nr. 31. — *Hotz*, Mittelrhein. Chirurgenvereinigung Heidelberg, 30. VII. 1921. Zentralbl. f. Chirurg. **51**, 1853. — *Jakoby* u. *Golowintzky*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **59**. Suppl. 286. 1908. — *Joachim*, *Julius*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 1903. — *Landsteiner*, *K.*, Biochem. Zeitschr. **50**. 1913; Münch. med. Wochenschr. 1904; Zentralbl. f. Bakteriol. usw. **39**, 40, 41, 42. — *Linzenmeier*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **181**, 160. 1920. — *Linzenmeier*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **186**, H. 4—6. — *Overton*, Jahrb. f. wiss. Botan. **34**, 669. 1900. — *Overton*, Zeitschr. f. physikal. Chemie **22**, 189. 1898.— *Santesson*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **30**, 411. 1892. — *Schmiedeberg*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **12**, 62. 1874. — *Siegel*, Strahlentherapie. Bd. XI. 64. — *Vorschütz*, *Joseph*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **186**, H. 4—6. — *Vorschütz*, *Joseph*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Ruhestrom u. Durchlässigkeit. 1. Mittlg. **189**, 181. 1921. — *Vorschütz*, *Joseph*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 2. Mittlg. **190**, H. 1—3. — *Vorschütz*, *Johannes* u. *Vorschütz*, *Joseph*, Mitt. a. d. Grenzgebiete d. Mediz. u. Chirurgie **34**, Heft 5, 1922. — *Vorschütz*, *Joseph*, Die Bakterienagglutination im erkrankten Blute. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abtl. I. 1922.



Autorenverzeichnis.



